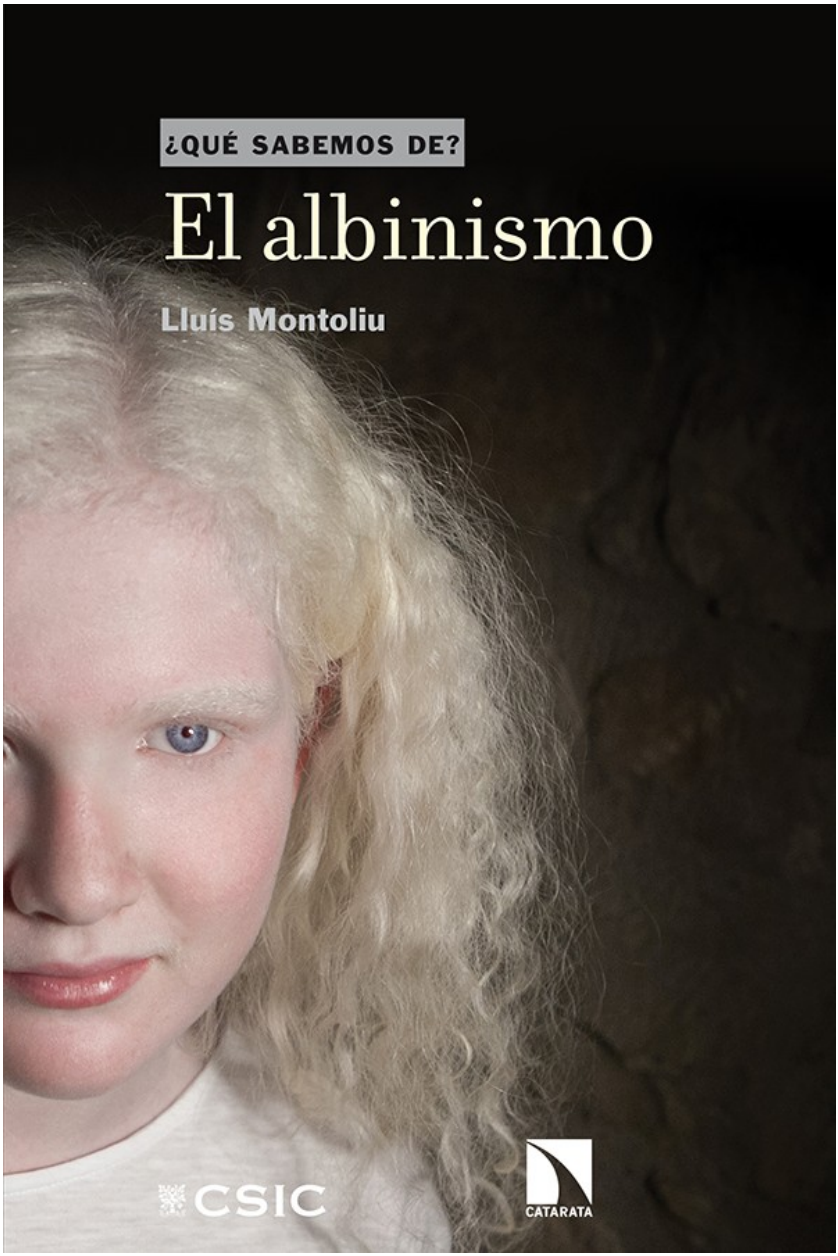

¿QUÉ SABEMOS DE?
El albinismo
Lluís Montoliu
CSIC
CATARATA

El albinismo

Lluís Montoliu

CSIC

CATARATA

Colección ¿Qué sabemos de?

COMITÉ EDITORIAL

Pilar Tigeras Sánchez, Directora
Carmen Guerrero Martínez, Secretaria
Ramón Rodríguez Martínez
Jose Manuel Prieto Bernabé
Arantza Chivite Vázquez
Javier Senén García
Carmen Viamonte Tortajada
Manuel de León Rodríguez
Isabel Varela Nieto
Alberto Casas González

CONSEJO ASESOR

José Ramón Urquijo Goitia
Avelino Corma Canós
Ginés Morata Pérez
Luis Calvo Calvo
Miguel Ferrer Baena
Eduardo Pardo de Guevara y Valdés
Víctor Manuel Orera Clemente
Pilar López Sancho
Pilar Goya Laza
Elena Castro Martínez
Rosina López-Alonso Fandiño
María Victoria Moreno Arribas
David Martín de Diego
Susana Marcos Celestino
Carlos Pedrós Alió
Matilde Barón Ayala
Pilar Herrero Fernández
Miguel Ángel Puig-Samper Mulero
Jaime Pérez del Val

Catálogo general de publicaciones oficiales
http://publicacionesoficiales.boe.es

Gobierno de España
Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades
CSIC
Catarata

Fotografía de cubierta: Ana Yturralde
Diseño gráfico de cubierta: Carlos Del Giudice
© Lluís Montoliu, 2019

© CSIC, 2019
http://editorial.csic.es
publ@csic.es

© Los Libros de la Catarata, 2019
Fuencarral, 70
28004 Madrid
Tel. 91 532 20 77
www.catarata.org

isbn (csic): 978-84-00-10490-0
isbn electrónico (csic): 978-84-00-10491-7
isbn (catarata): 978-84-9097-704-0
isbn electrónico (catarata): 978-84-9097-705-7
nipo: 694-19-067-3
nipo electrónico: 694-19-068-9
depósito legal: M-17.465-2019
ibic: PDZ/MFN

Reservados todos los derechos por la legislación en materia de Propiedad Intelectual. Ni la totalidad ni parte de este libro, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse en manera alguna por medio ya sea electrónico, químico, óptico, informático, de grabación o de fotocopia, sin permiso previo por escrito del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Los Libros de la Catarata. Las noticias, los asertos y las opiniones contenidos en esta obra son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. El Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Los Libros de la Catarata, por su parte, solo se hacen responsables del interés científico de sus publicaciones.

CAPÍTULO 1

Las enfermedades raras y el albinismo

El albinismo no es una enfermedad, sino una condición genética. Una persona no sufre o padece albinismo, sino que “es” una persona con albinismo. De la misma manera que una persona con acondroplasia (enanismo) o pelirroja o con una sordera congénita tampoco son personas enfermas. Son personas con otras condiciones genéticas, que portan mutaciones en determinados genes que producen unas manifestaciones específicas (piel y cabellos blancos en el albinismo, enanismo en la acondroplasia, pelo rojizo y pecas en las personas pelirrojas, falta total o parcial de audición en las personas con sordera congénita). Las personas con albinismo manifiestan estas características genéticas especiales que portan y que hacen que sean distintas a las demás, como cualquier otra condición genética, como cualquiera de nosotros.

Todos somos mutantes y por eso todos somos diferentes. Todos portamos mutaciones en muchos genes; mutaciones que transmitimos a nuestros hijos. Aunque, afortunadamente, manifestemos solamente unas pocas consecuencias de tales mutaciones. En general, esto solamente ocurre cuando tenemos las dos copias incorrectas de un mismo gen. Normalmente, de cada gen siempre tenemos dos copias: la que heredamos de nuestro padre y la que heredamos de nuestra madre. Así pues, mientras por lo menos una de esas copias sea funcional, el gen podrá seguir realizando su función. La copia correcta compensará la falta de función de la copia incorrecta o no funcional, la copia mutante. Ahora bien, si se da la circunstancia de que para un gen determinado ambas copias son incorrectas (ambas portan alguna mutación, que puede ser la misma o distinta para cada copia del gen), entonces se manifestará la condición genética y aparecerá el albinismo, el enanismo, la sordera congénita o el pelo rojizo, según corresponda.

No siempre es necesario que las mutaciones aparezcan en las dos copias de un gen para que aparezcan las consecuencias de una condición

genética. En general esto ocurre con los genes situados en los cromosomas no sexuales, pues los genes de los cromosomas sexuales, en particular los del cromosoma X, tienen un comportamiento distinto. Nosotros, los humanos, tenemos 23 pares de cromosomas, 22 de ellos son los llamados “autosomas” mientras que el último par es el llamado “sexual”, que diverge según el sexo. Las mujeres tienen dos cromosomas X (por eso se identifican como XX), mientras que los hombres tienen un cromosoma X y un cromosoma Y (por eso se identifican como XY).

El cromosoma Y es el más pequeño de todos los cromosomas y apenas contiene información genética, aunque la que contiene es muy relevante. Por ejemplo, los genes del cromosoma Y son los que determinan que un embrión humano se desarrolle como varón y no como mujer, que es el programa de desarrollo por defecto que seguirían todos los embriones humanos en ausencia de los genes del cromosoma Y. En general, sabemos que para que aparezca una condición genética son necesarias mutaciones en las dos copias de un gen. Sin embargo, en el caso de los genes del cromosoma sexual X, dado que los varones no tienen una segunda copia del cromosoma X, solamente con heredar una copia mutada ya manifiestan la condición genética. La presencia de una mutación en un gen del cromosoma X en un varón determina la aparición de los síntomas o consecuencias fisiológicas de esa condición genética, dado que no puede compensarse esa mutación en el X con otra funcional del mismo gen en el cromosoma Y, que no contiene una copia del mismo gen.

Uno de los tipos de albinismo está asociado a mutaciones en un gen situado en el cromosoma X. Por eso, generalmente, son varones los que presentan este tipo de albinismo, denominado albinismo ocular (OA1), mientras que las mujeres son habitualmente meras transmisoras de la mutación y no suelen manifestar la condición genética (a no ser que hayan heredado tanto de su padre como de su madre sendas copias de cromosomas X portadoras, las dos, de mutaciones en el mismo gen).

Normalmente reconocemos a una persona con albinismo por su poca o nula pigmentación, aunque esta característica no sea la que más le preocupe. Son personas de pelo y piel blancas, de ojos rojizos, que destacan entre el resto fácilmente. Sin embargo, esta falta de pigmentación no es el principal problema que presentan. En realidad, las personas con albinismo tienen una discapacidad visual importante, aunque variable entre personas, que es la que limita de forma relevante sus vidas. Esa pérdida de visión, esa visión deficiente es lo que de verdad es característico y altamente discapacitante para las personas con albinismo. Adicionalmente, muchas de ellas (pero no todas) presentan estas pérdidas características de pigmentación, que históricamente fue lo primero que se detectó y de ahí surgió el nombre de esta condición genética: albinismo.

Por lo tanto, lo primero que hay que establecer, de forma inequívoca,

es que el albinismo es una condición genética. Hoy en día conocemos nada menos que 20 genes (de los más de 20.000 que tenemos en nuestro genoma) que, cuando dejan de funcionar, o lo hacen de forma incorrecta, determinan la aparición de alguno de los también 20 tipos de albinismo que conocemos. A lo largo de los años ha ido aumentando nuestro conocimiento sobre albinismo y la base genética del mismo, y hemos ido descubriendo nuevos genes cuya pérdida o falta de actividad está intrínsecamente ligada a alguno de los tipos de albinismo. Una persona con albinismo puede portar mutaciones en su genoma en, por ejemplo, el gen de la tirosinasa (TYR), que es uno de los 20 genes asociados a esta condición genética y, además, uno de los esenciales para la fabricación de pigmento, de la melanina, en células especializadas, como son los melanocitos. De igual manera, una persona con acondroplasia porta mutaciones en el gen FGF3 y por eso manifiesta el enanismo característico de esta otra condición genética.

El albinismo es una condición genética poco frecuente en la población. Probablemente el lector o lectora de este libro, si no ha tenido trato con personas con albinismo, recuerde haber visto a una o dos personas con esta condición a lo largo de toda su vida. O quizás no recuerde haber visto ninguna. Esto suele ser así para muchas condiciones genéticas que, ahora sí, se conocen globalmente con el nombre de “enfermedades raras”. Esta es la denominación epidemiológica y así las estudiamos e investigamos, agrupándolas como enfermedades raras, y así constan en los sistemas nacionales de salud. Sin embargo, como he explicado en párrafos anteriores, en realidad muchas de estas enfermedades raras, que esencialmente determinan la aparición de características corporales especiales o limitaciones sensoriales específicas, como el albinismo, son condiciones genéticas.

Las enfermedades raras, o poco frecuentes o de baja prevalencia, se definen atendiendo únicamente a un criterio numérico en la población. Decimos que las enfermedades raras son aquellas que afectan a menos de 5 personas de cada 10.000, o, lo que es lo mismo, a menos de 1 de cada 2.000 personas. Estos porcentajes no son iguales en todos los países. En la Unión Europea, la definición de enfermedad rara es la que he presentado, esto es, aquella que afecta a menos de 1 de cada 2.000 personas. Sin embargo, en Estados Unidos contabilizan como enfermedades raras aquellas que afectan a menos de 200.000 estadounidenses. Esto vendría a traducirse, teniendo en cuenta su población actual (326 millones de personas en 2017), a algo más de 1 de cada 1.600 norteamericanos, aproximadamente. De alguna manera, las enfermedades raras son menos “raras” en Estados Unidos en relación a cómo se consideran en la Unión Europea.

Puede ser difícil comprender estos números y darnos cuenta de cómo

de “poco frecuente” o “rara” es una enfermedad (o condición genética) que afecta a menos de 1 de cada 2.000 personas. Podemos recurrir a algunas equivalencias o referencias populares que nos pueden ayudar a entender el concepto estadístico de “raro” o “poco frecuente”. Cuando decimos que una enfermedad es rara es el equivalente a decir menos de 40 personas en el estadio de fútbol Santiago Bernabéu del Real Madrid repleto (que tiene 81.044 asientos) o, de forma similar, a menos de 50 personas en el Camp Nou del FC Barcelona también a plena capacidad (con 99.354 asientos).

Las enfermedades raras lo primero que tienen de extraño es su nombre y eso causa no pocas confusiones e incomodidades a las familias con algún miembro con una enfermedad así. La palabra “rara” puede tener connotaciones negativas y molestar a las personas afectadas, tildándolas de extrañas, de inhabituales y de extravagantes. “Rara” también es un término que puede discriminar y separar a las personas afectadas y sus familias. Conviene tener claro que para una familia que tenga alguno de sus miembros afectados por alguna de las enfermedades raras esta situación ya no tiene nada de rara. Se convierte en una circunstancia habitual, es la realidad, el día a día de esa familia.

Ya he comentado que los conceptos de “enfermedad” y de “rara” son discutibles y pueden tener una percepción distinta, negativa, entre los pacientes afectados o entre sus familiares. Igualmente, otra palabra que viaja con estos términos es el concepto de persona “normal”, de “normalidad”, por oposición a una persona con una enfermedad rara. Porque, pensémoslo por un instante: ¿quién es normal? Nadie es normal, todos somos distintos, todos somos mutantes. Todos somos portadores de mutaciones que determinan nuestro aspecto, cómo somos, y nuestra propensión, mayor o menor, a padecer o desarrollar una determinada patología. Lo único que sucede es que algunas mutaciones son más evidentes que otras, y en algunos casos determinados, cuando una persona hereda de sus padres las dos copias anómalas de un gen específico, entonces puede manifestar la anomalía o limitación asociadas a esa disfunción.

Conocemos muchísimas enfermedades raras. Solemos decir que hay alrededor de 7.000 enfermedades raras, pero no sabemos realmente cuántas hay. La mayoría de estas (80%) tienen un origen genético. Por lo tanto, podríamos decir que debería haber tantas enfermedades raras como genes tenemos (unos 20.000 genes), aunque esto en realidad no es así. Para muchos genes no conocemos sus enfermedades raras asociadas, muy probablemente porque la función de esos genes es demasiado relevante y su ausencia puede tener consecuencias fatales para el desarrollo del embrión y, lógicamente, los individuos afectados nunca llegan a nacer y por eso no las conocemos. De ahí que se estime que existen aproximadamente 7.000 enfermedades raras. La Federación Española de

Enfermedades Raras (FEDER) indica en su página web que hay entre 5.000 y 7.000 enfermedades raras distintas. Por supuesto, cada enfermedad rara es muy variable en cuanto a prevalencia: las hay extraordinariamente infrecuentes, entre las raras, y otras son relativamente frecuentes, a pesar de ser raras; y son muy diversas entre todas ellas. En realidad, lo único que tienen en común las enfermedades raras es precisamente su baja prevalencia en la población.

El albinismo tiene una prevalencia aproximada en la Unión Europea de alrededor de 1 persona de cada 17.000, aunque, según observaciones recientes en diversos países europeos, probablemente esa sea una infraestimación del número real de personas con albinismo que existen, que estaría más cercano a 1 de cada 10.000. Si aplicamos la relación 1 de cada 17.000 personas en nuestro país (46.500.000 en 2017) debería haber, en teoría, unas 2.700 personas con albinismo. Muchas de ellas no estarán diagnosticadas y, seguramente, algunas ni sabrán ni habrán sido identificadas como personas con albinismo, en particular en aquellos casos (como el albinismo ocular) en el que no se manifiestan alteraciones visibles de la pigmentación (a pesar de presentar las mismas alteraciones y déficits visuales).

Existen enfermedades raras más comunes que el albinismo, como es el caso de la neurofibromatosis, que afecta a 1 de cada 3.000 personas. Y, por supuesto, existen otras enfermedades raras que son mucho menos frecuentes que el albinismo, a pesar de compartir algunas características. Es el caso de la acromatopsia o ceguera de colores (que es distinto del daltonismo, en el que no se percibe o se confunde algún color o grupo de colores). En la acromatopsia, la retina carece de fotorreceptores conos funcionales, lo cual determina que la información de color no se procese y solamente se perciban intensidades lumínicas, intensidades de gris. La prevalencia estimada de la acromatopsia es de por lo menos 1 persona de cada 100.000. Y finalmente están las enfermedades ultrarraras, de las que apenas conocemos pacientes. Una de las más raras, si no la más rara de todas, es la deficiencia en la enzima ribosa-5-fosfato isomerasa, una enfermedad que altera el metabolismo celular y que afecta, entre otros órganos, a la substancia blanca del cerebro, de la que solamente ha logrado documentarse un caso en todo el mundo.

Si nos detenemos a pensar en estas prevalencias de enfermedad tan bajas y en el gran número y diversidad de enfermedades raras que existen, deduciríamos que es muy difícil o quizás imposible que los sistemas nacionales de salud de cualquier país se ocupen de todas ellas. Eso es lo que estuvo ocurriendo durante muchos años. Todo cambió cuando los gestores y analistas de los sistemas nacionales de salud se percataron de que a pesar de que cada enfermedad rara afecta a muy pocas personas, si sumamos todas las personas afectadas por alguna de las miles de

enfermedades raras, es decir, si consideramos a todas las personas agrupadas, la cifra global puede llegar a ser muy importante. Así fue como FEDER y otras entidades se dieron cuenta de que en España podría haber nada menos que tres millones de personas afectadas por alguna enfermedad rara, y en toda la Unión Europea tendríamos hasta 30 millones de ciudadanos afectados por alguna enfermedad rara. En España, hay tres millones de personas con alguna enfermedad rara en relación a los 46,5 millones de habitantes, lo que supone que 1 de cada 15 personas está o estará afectada por alguna enfermedad rara a lo largo de su vida, es decir, aproximadamente un 6,5% de toda la población española. Evidentemente, el sistema nacional de salud no puede dar la espalda a esas tres millones de personas; necesitan que el Estado también se ocupe de ellos. Recurriendo de nuevo a los ejemplos de los estadios de fútbol del Real Madrid o del FC Barcelona, estas cifras se traducirían en aproximadamente 5.284 personas en el primero y 6.478 personas en el segundo. Estaremos de acuerdo en que estas cifras ya no son en absoluto desdeñables. Es importante darse cuenta de que el concepto de enfermedad "rara", que aplicamos a cada una de las enfermedades por separado pierde su sentido cuando se consideran todas las enfermedades raras globalmente.

Con objeto de investigar las enfermedades raras se creó en España en 2007 el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), dependiente del Instituto de Salud Carlos III, siguiendo estrategias políticas de salud que habían empezado a aparecer de forma similar en otros países europeos. El laboratorio del que formo parte en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) forma parte del CIBERER y nos dedicamos a investigar una de esas enfermedades raras: el albinismo. O, mejor dicho, todos los tipos de albinismo conocidos.

Los investigadores científicos del CIBERER tenemos y asumimos dos objetivos bien concretos, derivados y acordados de consorcios de investigación en enfermedades raras a nivel internacional, como el Consorcio Internacional para la Investigación en Enfermedades Raras (IRDIRC): diagnóstico y terapia. En primer lugar, es necesario saber qué gen es el afectado en una enfermedad rara, diagnosticar su causa genética; en segundo lugar, una vez conocido el gen y la mutación causantes de la enfermedad, habrá que investigar qué podemos hacer para aliviar o, en el mejor de los casos, curar los síntomas clínicos de la misma. ¿Cómo podemos tratarla?

El CIBERER ha adoptado como suyos los objetivos del IRDIRC, lanzados en 2011 y extraordinariamente ambiciosos. Los dos objetivos eran: 1) contribuir al desarrollo de 200 terapias (objetivo que se logró en 2017), y 2) realizar el diagnóstico genético de la mayoría de las enfermedades raras para 2020. La actualización de los objetivos del IRDIRC para los años

2017-2027 son todavía más ambiciosos e incluyen: 1) lograr el diagnóstico de todas las enfermedades raras en menos de un año, si la enfermedad rara es conocida; 2) desarrollar hasta 1.000 nuevas terapias para tratar enfermedades raras, y 3) desarrollar metodologías que sirvan para valorar el impacto del diagnóstico y la terapia en los pacientes. Unos objetivos ambiciosos que debemos cumplir a todos los investigadores que nos dedicamos a las enfermedades raras.

Es muy difícil investigar sobre enfermedades raras puesto que hay que conocer todos los sistemas fisiológicos de nuestro cuerpo. Pueden afectar cualquier célula, tejido u órgano y manifestarse en cualquier momento de la vida, sea prematuramente (durante el desarrollo embrionario), en la fase perinatal (durante la infancia), en la fase adulta o durante la vejez. Por eso la investigación en enfermedades raras necesita obligatoriamente especialización en alguno de los múltiples sistemas corporales que pueden estar afectados. En el CIBERER existen más de 60 grupos situados en diversos centros, universidades y hospitales del país, y se investiga, conjuntamente, más de 1.000 enfermedades raras, de forma directa o indirecta. Por ejemplo, como ya he comentado, en el laboratorio del CNB del CSIC se investiga sobre los 20 tipos conocidos de albinismo, asociados a mutaciones en alguno de los 20 genes causantes de alguno de los tipos de esta condición genética.

En este libro se va a desarrollar todo lo que se sabe hoy en día sobre el albinismo. Se describen las características comunes y las específicas de los diversos tipos de albinismo. Es importante resaltar e insistir en la discapacidad fundamental asociada al albinismo, que no es la falta o la pérdida de pigmentación, sino la visión tan limitada que se tiene. A pesar de que algunas personas con albinismo sean fácilmente distinguibles entre una multitud, precisamente por la falta de pigmento, lo que realmente preocupa es su deficiencia visual. Este déficit de visión es severo y puede ser relevante. De hecho, la mayoría de personas con albinismo tienen una agudeza visual inferior al 10%, que es el límite que se considera en España y en otros países europeos para la ceguera legal, la cual, entre otras limitaciones, no permite por ejemplo conducir vehículos.

Los 20 tipos de albinismo que conocemos tienen en común precisamente esa visión tan reducida, que sin embargo se presenta con variaciones, según el tipo de albinismo y, por supuesto, según cada persona. Durante años se consideró que la falta de pigmentación también era un rasgo en común que agrupaba a las personas con albinismo. Ahora sabemos que no es cierto; no todos los casos manifiestan esa falta o ausencia de pigmentación. Las personas con albinismo ocular o las personas con un nuevo tipo de albinismo, denominado FHONDA, que se describirá más adelante, tienen las mismas anomalías visuales, pero, sin embargo, pueden presentar niveles de pigmentación que consideraríamos

dentro de la normalidad. En realidad, durante muchos años se pensaba que la falta de pigmento era el detonante y lo que causaba el albinismo, incluida su deficiencia visual característica. Sin embargo, hoy en día sabemos que la pérdida de pigmentación es más una consecuencia que una causa; es decir, todas las personas con albinismo tienen déficits visuales pero la pérdida de pigmentación solamente aparece en algunos tipos de albinismo, pero no en todos.

Para entender las alteraciones visuales características de las personas con albinismo debemos analizar qué anomalías presentan estas personas en su visión. En primer lugar, la retina de sus ojos carece de fóvea. La fóvea es una pequeña pero importante región central de la retina en la que se agrupa la mayor acumulación de fotorreceptores, mayoritariamente conos, que son las células que nos permiten percibir con nitidez formas y colores para definir objetos y personas cuando los tenemos frente a nuestros ojos o cuando centramos nuestra atención visual. En ausencia de fóvea, las personas con albinismo solamente pueden usar el resto de su retina, la periférica, que tiene una densidad de fotorreceptores mucho menor. La retina periférica es la que habitualmente utilizamos para “mirar con el rabillo del ojo” y tiene, por lo tanto, mucha menor calidad de visión. No nos permite describir la cara de una persona o leer un libro, debido a su poca definición, pero es la que nos permite responder instintivamente frente a estímulos que ocurren a nuestro alrededor. Podemos imaginarnos que la retina de una persona con albinismo es como un sensor de una cámara fotográfica de baja calidad, con relativamente pocos píxeles, y por ello es capaz de tomar imágenes con una menor sensibilidad y resolución. Por el contrario, la fóvea de una persona sin albinismo sería un sensor fotográfico de última generación, con una altísima densidad de pixeles (de fotorreceptores), capaz de descubrir el más mínimo detalle.

La ausencia de fóvea no es la única anomalía visual que presentan las personas con albinismo. Además, desarrollan una alteración adicional en las conexiones nerviosas entre la retina y los núcleos del cerebro encargados de procesar y “hacernos ver” las imágenes que captamos con nuestros ojos. Normalmente, en las personas sin albinismo, el ojo izquierdo envía la información de las imágenes que capta a ambos lados del cerebro, al hemisferio derecho e izquierdo. Cuando las conexiones nerviosas (los axones) de las células ganglionares (uno de los tipos de neuronas que tenemos en nuestra retina) salen del ojo, se distribuyen en la base del cerebro, en el denominado quiasma óptico, entre los dos lados del cerebro. Exactamente lo mismo ocurre con el ojo derecho. Por lo tanto, en cada uno de los lados, de los hemisferios cerebrales, nos llega habitualmente información con las imágenes de los dos ojos, naturalmente tomadas desde puntos ligeramente separados (nuestros dos ojos toman imágenes similares, pero no idénticas). Esta información se comparte, se compara y se analiza

en el cerebro y da lugar a una ilusión óptica que denominamos visión tridimensional, la que nos permite percibir profundidad en las imágenes, apreciar que hay objetos cercanos y otros más alejados, ver que estamos en una habitación muy grande con gente al fondo de la misma y otra más cercana o apreciar un paisaje y ver unas vacas pastando en primer término y una solitaria granja a lo lejos, al final de la pradera. Desgraciadamente, nada de todo eso puede percibirlo una persona con albinismo. Lo que sucede con su sistema visual es que su ojo derecho esencialmente solo se comunica con el lado izquierdo del cerebro, mientras que su ojo izquierdo solamente lo hace con el hemisferio derecho del cerebro. Es decir, no existe la posibilidad de comparar o compartir información de las imágenes. Por lo tanto, no pueden percibir la tercera dimensión como el resto de las personas, tienen una alteración visual importante para percibir la tridimensionalidad, la profundidad de las imágenes, y por ello pueden parecer torpes a veces al andar y tropezar más fácilmente con objetos cuya ubicación no conozcan o hayan situado de antemano.

Todas estas alteraciones visuales causan que la visión de las personas con albinismo sea muy pobre, limitada y altamente discapacitante. Para leer textos o ver películas deben acercarse mucho a los libros o a las pantallas. Para percibir objetos en movimiento deben concentrarse y fijarse mucho, y habitualmente no suelen ser hábiles en los deportes con balones o pelotas, cuya velocidad y dirección no son capaces de estimar con la suficiente rapidez para anticiparse y cogerlas o devolverlas.

La falta de pigmentación de muchas de las personas con albinismo también requiere cuidados especiales. Evidentemente, si no se protegen la piel con ropa y/o cremas protectoras adecuadas corren el riesgo de quemarse con facilidad tras exponerse a la radiación solar, lo cual no quiere decir que no deban tomar el sol. El sol es necesario para todos. Pero si no se protegen adecuadamente pueden sufrir quemaduras graves que, si no se tratan y siguen exponiéndose al sol, pueden derivar en tumores, en cánceres de piel, que finalmente pueden llegar a desarrollar metástasis y acabar con su vida. Lamentablemente esto es lo que sucede en muchos países en África y en América del Sur, en los cuales la falta de recursos para obtener ropa protectora adecuada o cremas solares es la causa de que muchas de las personas con albinismo desarrollen tumores malignos de piel que acaben con su vida antes de los 40 años, de forma totalmente innecesaria. Afortunadamente, en Europa y otros países occidentales, los cuidados familiares y hospitalarios, la facilidad para acceder a ropa, gorras y sombreros, y por supuesto la posibilidad de aplicarse cremas solares protectoras adecuadas evita la aparición de estos cánceres de piel. Y, si estos aparecen, que suelen ser de progresión lenta, el oportuno tratamiento por dermatólogos conseguirá extirparlos y evitar que se extiendan por el cuerpo y causen mayores problemas.

En África, además de todo lo anterior, las personas con albinismo desgraciadamente sufren acoso, persecuciones, secuestros, mutilaciones y asesinatos. En algunos países africanos se han extendido creencias mágicas, increíbles e injustificables, y brujerías en las que se concede buena suerte o buena salud a quienes poseen partes del cuerpo de una persona con albinismo. Y por ello se mercadea con manos, brazos, pies, narices u orejas de personas con albinismo, como si de una pata de conejo se tratara. Evidentemente, este horrible tráfico de órganos humanos provoca continuos ataques y un mercado negro de fragmentos humanos de personas con albinismo y les obliga a protegerse, a esconderse o a guarecerse en recintos especiales, lejos de los asaltantes. Es necesario denunciar y combatir estas deleznables barbaridades hasta conseguir erradicarlas. Precisamente para sensibilizar y concienciar sobre el problema de las personas con albinismo las Naciones Unidas decidieron institucionalizar, desde 2015, el 13 de junio como el Día Internacional de Sensibilización sobre el Albinismo.

El albinismo no aparece solamente en personas. Existen muchos otros animales con albinismo, en particular los ratones, que tienen aproximadamente el mismo número de genes que los humanos. Por ello, son un modelo animal excelente para investigar las causas del albinismo y para desarrollar nuevos tratamientos de esta condición genética. En el laboratorio del CNB-CSIC/CIBERER-ISCIII, mediante modelos animales en ratón de los diversos tipos de albinismo, se ha podido investigar muchos aspectos de esta condición genética. Lo mismo han podido hacer en otros laboratorios de otros países. Los resultados han permitido conocer mucho más las anomalías visuales características del albinismo. También ha sido posible descubrir y describir nuevos procedimientos terapéuticos, como la administración de varios fármacos que podrían mejorar la visión de las personas con albinismo. Tras esta fase preclínica, los ensayos clínicos en seres humanos determinarán pronto el alcance de estas investigaciones y permitirán, en el mejor de los casos, su eventual traslado a las rutinas terapéuticas hospitalarias. Realmente hemos avanzado mucho en nuestro conocimiento del albinismo gracias a todas las investigaciones realizadas. En este libro intentaré resumir el conocimiento actual sobre esta condición genética.

Quisiera terminar este primer capítulo de generalidades sobre enfermedades raras y albinismo señalando un grupo de personas que, en mi opinión, son esenciales para ayudar a la comprensión, a la investigación y al desarrollo de tratamientos para esta condición genética rara, y para muchas otras. Me refiero a las asociaciones de pacientes y, en concreto, en España, a la Asociación de ayuda a personas con albinismo (ALBA, http://www.albinismo.es), creada en Valencia en 2006 y formada por padres y madres de niños y niñas con albinismo, por personas con albinismo, por

sus familiares y amigos y, por supuesto, también por investigadores como yo. Su apoyo y compromiso son un aliento y un estímulo muy importante, un acicate para los investigadores científicos y para todos los colegas clínicos de las especialidades relacionadas con el albinismo: genetistas, oftalmólogos, dermatólogos y hematólogos. La colaboración entre investigadores y las asociaciones de pacientes es fundamental para progresar en el conocimiento y el tratamiento de cualquier enfermedad, de cualquier condición genética. Por ejemplo, en relación al albinismo, yo me considero un investigador privilegiado. Gracias a ALBA he conseguido conocer a centenares de personas con albinismo y he podido constatar la gran variabilidad en la presentación de esta condición genética, no solamente en lo que respecta a la pigmentación, sino especialmente a las anomalías y déficits visuales asociados.

Son muchísimas las asociaciones de afectados de alguna de las miles de enfermedades raras que existen en nuestro país. Muchas de ellas están agrupadas en FEDER. A todas ellas, y desde aquí, mi más sincero agradecimiento, aprecio y respeto por la labor constante e incansable de ayuda y apoyo que realizan tanto con los afectados como de colaboración con los investigadores que nos dedicamos a estudiar estas enfermedades raras. Es esencial la cooperación entre asociaciones de pacientes y profesionales científicos para poder avanzar en el diagnóstico, la comprensión y el tratamiento de cada una de estas patologías poco frecuentes, que impactan en pocos ciudadanos, pero que globalmente afectan a un 6,5% nada desdeñable de la población general.

Concluyo este primer capítulo con un comentario: observarán que en ningún momento me refiero a las personas con albinismo como personas “albinas”. El adjetivo “albino” se considera despectivo y es un insulto en muchos contextos. Me referiré a ello en el capítulo 7, en el que hablaré de uno de los aspectos más controvertidos y terribles del albinismo: la discriminación, que empieza con el lenguaje, con etiquetas que identifican a las personas y las catalogan en grupos distintos, que son desgraciadamente los primeros síntomas de la desigualdad, de la injusticia, de la persecución y de la discriminación. Por todo ello, por respeto a las personas con esta condición, hace algunos años se instauró la recomendación de nombrarlas como “personas con albinismo” (PWA, *people with albinism*) y por eso deberemos evitar, en lo posible, el uso del adjetivo. Ellos nos lo agradecerán.

CAPÍTULO 2

Albinismo y genética. Tipos de albinismo

El albinismo es una condición genética, lo cual quiere decir que aparece por el mal funcionamiento de alguno de nuestros genes. En los 23 pares de cromosomas que guardamos en cada una de nuestras células se distribuyen los 3.000 millones de letras, ristras de A, G, C y T, las cuatro letras del alfabeto genético, que se van sucediendo en múltiples combinaciones. Tal cantidad de ADN en nuestro genoma permite albergar alrededor de 20.000 genes, que son los que necesita nuestra especie para desarrollarse y funcionar normalmente. De entre ellos, hay unos 650 que están involucrados, directa o indirectamente, en el control de la pigmentación. Aproximadamente otros 250 son los implicados, como mínimo, en la función visual y, finalmente, unos 20 son los asociados al albinismo. Decimos que son "genes de albinismo" porque cuando están alterados (mutados) o dejan de funcionar determinan la aparición de alguno de los 20 tipos conocidos de albinismo.

No siempre fueron 20 genes. Probablemente a mucha gente le sorprenda que haya tantos genes cuyas mutaciones pueden causar albinismo. Ciertamente, el primero de estos genes es el más conocido y al que muchos atribuyen la práctica totalidad de tipos de albinismo existentes, pero es uno más de los 20 que comparten la asociación con esta condición genética. Este primer gen es el de la tirosinasa, que codifica una proteína del mismo nombre, la enzima tirosinasa. Esta proteína es técnicamente una oxidasa, es decir, es capaz de oxidar substratos, tales como el aminoácido L-tirosina, para convertirlo primero en una molécula con nombres y apellidos, la L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), y, tras ella, otra de nombre más complejo, la DOPAquinona, que es capaz de seguir la ruta de síntesis y producción del pigmento, la melanina. La tirosinasa convierte L-tirosina en DOPAquinona, en dos pasos. Y, claro, sin tirosinasa no se puede iniciar la ruta, por lo que las personas que presentan mutaciones o alteraciones en el gen de la tirosinasa desarrollarán

albinismo, en grado variable, dependiendo del resto funcional que pueda acometer la tirosinasa mutada. Si la proteína está totalmente inactiva, entonces no se producirá un ápice de pigmento. Si, por el contrario, la proteína es capaz de funcionar, parcialmente, se obtendrá algo de pigmentación y las características externas del albinismo (pérdida de pigmento en la piel, pelo y ojos) pueden pasar más o menos desapercibidas. Desafortunadamente, en todos los casos se observarán alteraciones en la visión, que son el común denominador de todos los tipos de albinismo.

La tirosinasa (*TYR*) fue el primero de estos genes. De hecho, inicialmente se caracterizaban los tipos de albinismo en función de si eran tirosinasa positivos (+) o negativos (-), dependiendo de qué saliera en un test de oxidación de la L-DOPA. Si esta se oxidaba y daba lugar a compuestos oscuros, negruzcos, parecidos a la melanina, es que la tirosinasa seguía activa y por lo tanto el gen afectado debía ser otro. Esta clasificación ha quedado obsoleta y ya hace años que no se usa.

Tradicionalmente se separaba a los albinismos según las alteraciones en la pigmentación afectaran a piel, pelo y ojos (albinismo oculocutáneo, OCA) o solamente a los ojos (albinismo ocular, OA). De ahí surgieron los primeros tipos de albinismo diagnosticados, del 1 al 4, es decir, OCA1, OCA2, OCA3 y OCA4, con mutaciones asociadas a los genes *TYR*, *OCA2*, *TYRP1* y *SLC45A2*. Por otro lado, de los albinismos oculares solamente se describió un tipo, OA1, con mutaciones asociadas al gen *GPR143*, una proteína todavía hoy enigmática que parecía actuar como receptor, asociada a la membrana del melanosoma, que es el orgánulo subcelular donde se fabrica la melanina. Estos cinco primeros tipos de albinismo, globalmente, se consideraban albinismos no sindrómicos, dado que las alteraciones que manifestaban estaban circunscritas a las características alteraciones de la visión y, en el caso de los OCA, también de la pigmentación.

Por otro lado, existían los tipos de albinismo sindrómicos en los que además de las alteraciones conocidas de pigmentación y visión, coincidía un grupo complejo de disfunciones adicionales que podían afectar varios órganos y varios tipos celulares, como las plaquetas de la sangre, los pulmones, el sistema digestivo y el sistema inmunitario. Estos albinismos sindrómicos los había de dos tipos, atendiendo a los nombres de los médicos que primero describieron personas afectadas por estas patologías complejas: el síndrome de Chediak-Higashi (CHS) y el síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS). Del primero se conoció solamente un gen, *LYST*, cuyas mutaciones eran las causantes de CHS. Del segundo síndrome, HPS, rápidamente se conocieron varios subtipos, *HPS1*, *HPS2*, *HPS3*, *HPS4*, etc., aunque globalmente todos ellos eran relativamente muy poco frecuentes, con algunas excepciones, que para HPS eran algunas zonas del planeta

donde habían aparecido personas portadoras de la mutación y esta se había extendido entre la población, que tenía de alguna manera los movimientos limitados, al vivir en una isla. Esto sucedió en la isla de Puerto Rico, con *HPS1*, probablemente el lugar de la Tierra con mayor preponderancia de casos. Los tipos de albinismo sindrómicos, como se explicaréá a continuación, pueden llegar a ser muy graves y causar la muerte prematura de las personas afectadas, especialmente cuando afectan a funciones vitales (como la respiración y los pulmones, en los casos de *HPS1* y *HPS4*) o muy importantes (como nuestras defensas, nuestro sistema inmunitario, en el caso de CHS).

La lista de genes asociada a albinismo ha ido creciendo a lo largo de los años. En octubre de 2018 se conocían nada menos que 20 genes cuyas mutaciones dan lugar a otros tantos tipos de albinismo. Y las clasificaciones históricas empiezan a chirriar, pues ya no encajan con la diversidad de tipos de albinismo que vamos descubriendo. Por ejemplo, los CHS y HPS también serían OCA, por sus alteraciones pigmentarias evidentes en piel, pelo y ojos, aunque muestran un conjunto de alteraciones adicionales que no tienen el resto de OCA conocidos. Aunque de alguna manera, se ha mantenido la denominación de sindrómicos o no sindrómicos y también los OCA y OA, lo cierto es que hay tipos nuevos, como FHONDA, que no sabemos muy bien todavía dónde encajarlos. En estas condiciones, la recomendación actual que hacemos los profesionales que nos dedicamos a investigar y estudiar esta condición genética es que no intentemos agrupar los diferentes tipos de albinismo, sino que, por el contrario, intentemos referirnos a cada uno de los 20 tipos por el nombre del gen que tienen alterado. Probablemente llevará todavía algunos años superar las clasificaciones y nomenclatura clásicas, pero, de la misma forma que ha ocurrido con otras condiciones congénitas heterogéneas, tendremos que acostumbrarnos a referirnos a los diferentes tipos de albinismo por el gen que tienen afectado, como, por ejemplo, albinismo asociado a mutaciones en el gen *TYR* o albinismo asociado a mutaciones en el gen *SLC45A2*, en lugar de decir OCA1 u OCA4, respectivamente (tabla 1).

Mundialmente, como ya se ha comentado, nacen personas con albinismo con una frecuencia baja o muy baja en la población. Se considera que hay una persona con albinismo cada 17.000, por eso es una condición genética rara. Estos son valores estimados, frecuentemente deducidas a partir de relativamente pocos datos. Algunos creemos que esta cifra no es real, que probablemente existan muchos más, por lo que estaríamos más cerca de 1 de cada 10.000. En cualquier caso, ante la duda siempre podemos expresarnos con un rango que lo cubra todo, para indicar 1:10.000-20.000.

Tabla 1
Tipos de albinismo conocidos y los genes con los cuales están asociados.

Tipo de albinismo	Gen
no sindrómico	
OCA1	[illegible]
OCA2	[illegible]
OCA3	[illegible]
OCA4	[illegible]
OCA5	[illegible]
OCA6	[illegible]
OCA7	[illegible]
OA1	[illegible]
sindrómico	
Síndrome de Chediak-Higashi	[illegible]
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo 1	[illegible]
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo 2	[illegible]
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo 3	[illegible]
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo 4	[illegible]
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo 5	[illegible]
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo 6	[illegible]
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo 7	[illegible]
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo 8	[illegible]
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo 9	[illegible]
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo 10	[illegible]

* Indica una región del cromosoma 4 humano que contiene varios genes. El gen concreto asociado está todavía por determinar.
** FHONDA son las siglas en inglés de "*foveal hypoplasia, optic nerve decussation defects and anterior segment dysgenesis*" (hipoplasia de la fóvea, defectos en la decusación del nervio óptico y alteraciones en el segmento anterior), una nueva patología ocular con características esencialmente muy parecidas al resto de tipos de albinismo, en lo visual, pero que cursa sin alteraciones en la pigmentación.

De alguna manera, los siete primeros tipos de albinismo, OCA1 a OCA7, y también el OA1, tienen que ver con diferentes funciones importantes para la pigmentación dentro de las células pigmentarias, de las cuales tenemos de dos tipos en el cuerpo: melanocitos y epitelio pigmentado de la retina. Los melanocitos están por todo el cuerpo (iris, coroides, cóclea, válvulas cardiacas, folículo piloso, epidermis, etc.). Las células de epitelio pigmentado de la retina solamente están ahí, en la retina.

Por otro lado, los albinismos sindrómicos tienen más que ver con la vesícula intracelular donde se fabrica el pigmento, el orgánulo subcelular que se llama melanosoma. Los melanosomas son vesículas rodeadas de una membrana y representan un subtipo de otras vesículas intracelulares, llamadas "orgánulos relacionados con el lisosoma". Dentro del melanosoma es donde se sintetiza la melanina. Las proteínas codificadas en los genes de *CHS* y *HPS* tienen que ver con las diferentes rutas que toman los lisosomas para convertirse en orgánulos maduros de diversos tipos. Si fallan estas proteínas entonces se altera el proceso de diferenciación de los orgánulos, tanto el melanosoma, y entonces no se puede sintetizar melanina, como otros orgánulos subcelulares parecidos, por lo que tampoco se puede almacenar ni liberar los factores de coagulación de las plaquetas ni regular el vaciado de gránulos desde glóbulos blancos, frente a un ataque de patógenos que quieran infectar nuestro cuerpo, etc. Por eso las consecuencias para la salud de un albinismo sindrómico son siempre más graves que las de un albinismo no sindrómico, en especial algunos subtipos, como el *HPS1*, *HPS4* y *CHS*, que pueden llegar a ser mortales.

La proteína codificada por el gen *SLC38A8*, cuyas mutaciones causan el nuevo tipo de albinismo, FHONDA, todavía no sabemos bien dónde clasificarla. Muy probablemente se trate de una función similar a las codificadas dentro del grupo de albinismos no sindrómicos.

Todas las mutaciones que conocemos en los genes mencionados son de tipo recesivo. Esto quiere decir que no pueden manifestar el albinismo por sí solas, como mutaciones aisladas, sino que necesitamos que las dos copias que tenemos de cada gen estén dañadas para que se manifieste la condición genética. Recordemos que de cada gen siempre tenemos dos copias, la que heredamos de nuestro padre y la que heredamos de nuestra madre. Mientras funcione una de las dos copias es más que suficiente para la gran mayoría de los genes, y para todos los genes de albinismo. Ahora bien, si en una pareja los dos miembros son portadores de una mutación (que puede ser igual o distinta), en el mismo gen puede darse la posibilidad de que sus hijos presenten albinismo. En cada embarazo la probabilidad es del 25% la de que coincidan en un mismo hijo o hija las dos copias anómalas de los progenitores (figura 1).

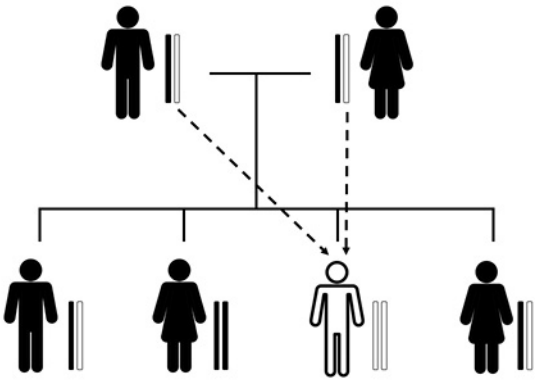
La excepción a lo anterior la encontramos en el albinismo ocular. Al estar el gen causante, *GPR143*, en el cromosoma X decimos entonces que se trata de mutaciones ligadas al sexo. Las mujeres, que tienen dos cromosomas X, difícilmente presentarán albinismo ocular, a no ser que hayan heredado dos cromosomas anómalos, uno de su madre y otro de su padre. Los varones tienen un cromosoma X, uno solo, y otro cromosoma Y. Por lo tanto, si los varones heredan el que porta la mutación, entonces no tienen ya con qué compensarlo y, directamente, manifiestan el albinismo ocular. Por eso el albinismo ocular es mucho más frecuente entre varones que en mujeres.

Los hijos de una persona con albinismo no tienen por qué nacer con la misma condición genética si la pareja de la persona no es también una persona con albinismo, con mutaciones en el mismo gen, o portadora, pero de mutaciones en el mismo gen. De igual manera, si dos personas con albinismo deciden formar pareja y tener hijos puede que ninguno de ellos manifieste el albinismo, si cada miembro de la pareja tiene alterado un gen distinto. En este caso se compensarían las copias correctas de cada gen de cada progenitor. Y, por supuesto, todos los hijos serían portadores de mutaciones en los dos genes de albinismo. Ahora bien, si en la pareja ambos miembros presentan albinismo por mutaciones en el mismo gen entonces todos los hijos e hijas, sin excepción, serán personas con albinismo.

Repasemos uno a uno los 20 tipos conocidos de albinismo.

Figura 1
Herencia de mutaciones genéticas recesivas en el albinismo. Tanto el padre como la madre son portadores de una mutación (cromosoma blanco) y otra copia del gen correcta (cromosoma negro) y

no presentan albinismo. Sin embargo, entre sus hijos, con una probabilidad del 25% en cada embarazo, puede darse la situación que hereden exactamente las dos copias anómalas, y en este caso es cuando se manifiesta el albinismo. El resto de los embarazos (75%) podrá ser un hijo portador (con un 50% de probabilidad) o heredar las dos copias sanas del gen (con la misma probabilidad, del 25%, de tener un hijo con albinismo).



OCA1

El albinismo oculocutáneo de tipo 1 (OCA1) está causado por mutaciones en el gen *TYR* (tirosinasa), situado en el cromosoma 11 del genoma humano. Fue el primer tipo en descubrirse y es el más frecuente en la mayoría de poblaciones occidentales, europeas y norteamericanas. No así en África (donde el tipo de albinismo más frecuente es OCA2) ni en Japón (donde el tipo de albinismo más frecuente es OCA4).

La tirosinasa es la enzima principal e inicial para la síntesis de melanina. Por ello cualquier alteración en esta proteína repercutirá directamente en su actividad y la producción de pigmento (y las alteraciones visuales asociadas) se verá afectada. La variabilidad de fenotipos, de presentaciones, de OCA1 es enorme. Dentro de OCA1 encontramos personas que carecen de cualquier resto de melanina, con el pelo totalmente blanco, la piel rosada y los ojos grises-rojizos. Estas personas son las que pertenecen al subgrupo OCA1A, definido como aquellas personas que carecen totalmente de pigmentación.

Por otro lado, existen personas que presentan pigmentación en grado variable, en piel, pelo y ojos, y que difícilmente alguien las clasificaría como personas con albinismo (si no fuera por el nistagmo evidente, es decir, el movimiento de los ojos, generalmente horizontal, inconsciente y constante que caracteriza a las personas con albinismo, que se tratará en el capítulo siguiente, o por los problemas de visión). Estas personas se suelen clasificar dentro del subgrupo OCA1B, pobremente definido como cualquier otra persona con OCA1 que tenga algo de pigmentación, frecuentemente postnatal. El bebé recién nacido carece de pigmentación,

pero esta puede aparecer algunos meses después. De hecho, muchas personas clínicamente diagnosticadas con sospecha de albinismo ocular (OA1), por la presencia de pigmentación en su cuerpo, en pelo y piel, en realidad acaban siendo genéticamente diagnosticadas como OCA1, como OCA1B.

De nuevo, esta denominación OCA1A-OCA1B es obsoleta, pues no es informativa. Lo que es informativo es saber si una persona con albinismo tiene, o no, mutaciones en el gen *TYR*. Si las tiene entonces esa persona será OCA1, y eso debería ser suficiente. También es importante señalar que no existe correlación alguna entre el grado de pigmentación y el grado de visión. Históricamente se consideraba, sin evidencias científicas, que a mayor pigmentación en una persona con albinismo le correspondía una mayor visión. Hoy sabemos que no es así. En Burdeos (Francia), desde el centro de referencia nacional para albinismo, tras analizar grandes cohortes de pacientes se ha comprobado que pigmentación y visión son dos características que no viajan juntas y pueden variar en los dos sentidos. Existen personas con albinismo OCA1A sin trazas de melanina que sin embargo pueden llegar a presentar agudezas visuales del 60% o superiores. Por otra parte, existen personas netamente OCA1B, con niveles de pigmentación considerables, que difícilmente serían consideradas con albinismo y que pueden presentar agudezas visuales típicas del albinismo, inferiores al 10%, que es el límite de la ceguera legal.

Las personas con albinismo OCA1, en especial OCA1A, deben protegerse del sol pues la falta o carencia de pigmentación les predispone a quemarse con mucha facilidad. Mediante el seguimiento de rutinas bien aprendidas para evitar la exposición directa al sol, el uso de cremas fotoprotectoras y de ropa con filtros adecuados, las personas OCA1 pueden realizar una vida dentro de la normalidad, debiéndose preocupar principalmente de sus limitaciones visuales. El color de la piel, del pelo y de los ojos de las personas con OCA1 es extraordinariamente variable y oscila desde la total ausencia de pigmento a colores relativamente oscuros, marrones.

Conocemos centenares de mutaciones en el gen *TYR*, prácticamente en toda su extensión. Algunas de estas son muy frecuentes, como la T373K, la más común de todas, en la que un aminoácido, la treonina, se convierte a lisina en la posición 373 de la proteína. Algunas de estas mutaciones son características de determinadas poblaciones o países debido a que han aparecido en algún momento de la historia en esos lugares y se han expandido al resto del mundo desde allí, a medida que las poblaciones se han ido desplazando.

Aproximadamente un 30% de las personas con sospecha clínica de OCA1 no pueden diagnosticarse genéticamente de forma concluyente al no encontrarse las necesarias dos mutaciones, una de cada copia del gen,

porque falta una o porque faltan las dos. Existen dos explicaciones que permiten interpretar estos problemas de diagnóstico genético: o bien hay otros genes implicados en el albinismo que todavía no conocemos, que podría ser dado que no hay constancia de que hayamos encontrado todos los genes que tienen que ver con esta condición genética, o bien no hemos intentado buscar las mutaciones en la zona correcta del genoma. Los 20.000 genes que tenemos ocupan aproximadamente solamente un 2% del genoma; el 98% restante está ocupado por secuencias de ADN repetitivas, por familias de transposones (elementos móviles, saltarines) y demás secuencias relacionadas. Y también ahí, en el genoma llamado no-codificante, es donde se encuentran las instrucciones que determinan que un gen se exprese en tal o cual célula, o en un determinado momento del desarrollo. Tan problemático puede ser que un gen se exprese (funcione) a partir de una forma mutada (alterada) como que el gen esté intacto, pero acabe funcionando en una célula incorrecta o en un momento erróneo del desarrollo del organismo. En ambos casos la anomalía genética determinará la aparición del albinismo. Se tratará más en profundidad este tema en el capítulo de investigación científica.

OCA2

El albinismo oculocutáneo de tipo 2 (OCA2), causado por mutaciones en el gen que tiene el mismo nombre que la condición genética (*OCA2*), es el tipo más frecuente en África y aparece localizado en el cromosoma 15 humano. En algunas zonas del continente africano, a raíz de las persecuciones y ataques de las que son objeto las personas con albinismo, la frecuencia puede llegar a ser diez veces más elevada que en el resto del mundo. Esto es así debido a que estas personas con albinismo se protegen conviviendo en comunidades cerradas en las que las frecuencias aumentan artificialmente, al establecerse parejas en las que los dos miembros tienen albinismo, y muy frecuentemente la misma mutación y por supuesto el mismo gen afectado. Estos fenómenos de consanguinidad se explican en mayor detalle en el capítulo 7.

A pesar de que también en OCA2 aparecen las alteraciones visuales características del albinismo (que pueden ser menos graves e intensas que en algunos individuos OCA1) la discapacidad o limitación más importante de los individuos OCA2 en África es su falta de protección frente a la radiación solar. Desgraciadamente, la falta de gorras y ropa adecuada, y el difícil acceso a cremas fotoprotectoras predispone a la inmensa mayoría de personas OCA2 en África a quemarse por la radiación solar, especialmente en aquellas partes del cuerpo más expuestas: cabeza, cuello, hombros, nuca, brazos, manos y piernas. Quemaduras que progresan diariamente y que desembocan en tumores, bien carcinomas de células basales o de

células escamosas, y en mucha menor medida melanomas, que son infrecuentes en las personas con albinismo. Cánceres de piel que pueden malignizar y desarrollar metástasis que acaban con su vida de forma prematura, entre los 30 y 40 años.

Existen muchas mutaciones conocidas del gen OCA2, pero en particular existe una, de origen africano, que es la más frecuente de todas las identificadas y que aparece repetidamente en personas con albinismo en África. Se trata de una deleción de 2,7 kilobases que elimina un fragmento del gen OCA2, dejándolo inactivo. Se puede seguir la pista de los movimientos poblacionales/tribales dentro del continente africano a partir de la detección y seguimiento de esta deleción en diferentes comunidades y países. Este es un trabajo que inició Robert Aquaron, médico y genetista francés, que vivió muchos años en Camerún investigando casos de albinismo, contribuyendo de forma decisiva a formar muchos profesionales.

Las personas con albinismo OCA2 suelen tener una agudeza visual variable, pero como indicaba anteriormente, algo mayor que los individuos OCA1. En el caso de los OCA2 no es infrecuente que su agudeza visual oscile entre el 20% y el 30% (entre el 0,2 y el 0,3). El color del pelo suele ser anaranjado o amarillento. En cualquier caso, no es blanco, y tienen la posibilidad de presentar pelo en otras partes de su cuerpo con pigmentación significativa, mucho más oscuro. Las lesiones en la piel también suelen presentar un aspecto pigmentado. Recordemos que en las personas OCA2 el gen de la tirosinasa está intacto y por ello son capaces de pigmentar en algunas partes del cuerpo. Actualmente se cree que la proteína codificada por el gen *OCA2* tiene algún papel relevante en el mantenimiento de la función normal del melanosoma.

OCA3

El albinismo oculocutáneo de tipo 3 (OCA3) está causado por mutaciones en el gen *TYRP1*, que codifica para una proteína parecida, en estructura y en función, a la tirosinasa. Es uno de los más infrecuentes en muchas partes del mundo, aunque en África no es raro. Probablemente sea el albinismo asociado a una mejor visión, que presenta menores alteraciones visuales, dado que en individuos OCA3 es donde se detectan la mayor agudeza visual y en donde es relativamente frecuente no presentar nistagmo, que es característico y diagnóstico para el resto de tipos de albinismo.

Históricamente se le conoció a este albinismo también como Rufous o Brown, por el color rojizo-cobrizo o marrón de la piel y el pelo de las personas afectadas de OCA3. Tanto el cabello como la piel y los ojos de las personas OCA3 pueden llegar a ser relativamente oscuros.

OCA4

El albinismo oculocutáneo de tipo 4 (OCA4) está causado por mutaciones en el gen *SLC45A2*, que codifica para un miembro de una gran familia, diversa y compleja, de proteínas con actividad transportadora, que movilizan moléculas entre los dos lados de una membrana. Este es el tipo de albinismo más frecuente en Japón, que al ser una isla y simplemente por un fenómeno debido a un efecto fundador (algunos de los pobladores históricos de Japón debían de ser portadores de mutaciones en este gen) y a la perpetuación de esta mutación en el país debido a parejas que se establecieron con miembros de la misma comunidad, ha acabado representando el mayor porcentaje de personas con albinismo en ese país. Pero para nada se trata de un tipo de albinismo exclusivo de Japón. Personas OCA4 pueden diagnosticarse en cualquier parte del mundo, sin que ello implique necesariamente que la persona afectada tenga que tener antepasados japoneses. Naturalmente la prevalencia de personas OCA4 fuera de Japón es mucho menor, cercana a 1 de cada 100.000 personas.

Las personas OCA4 suelen presentar una pigmentación variable, aunque frecuentemente carecen de ella, pero sin llegar a presentar el color blanco de pelo característico de las personas OCA1A. El color del pelo de la mayoría de personas OCA4 tiene algunos matices amarillentos o marfil. Las personas OCA4 suelen presentar las menores agudezas visuales, frecuentemente inferiores al 10% (al 0,1), que pueden llegar a ser realmente discapacitantes.

OCA5

El albinismo oculocutáneo de tipo 5 (OCA5) fue descrito en una familia de origen pakistaní en 2011, pero todavía no se ha localizado el gen implicado. Los estudios genéticos en la familia afectada sirvieron para acotar la posición del gen causante en una zona del cromosoma 4 (4q24) en la que hay más de 16 genes, siendo probablemente el mal funcionamiento de alguno de ellos la razón por la cual estas personas presentan albinismo. Nada se sabe por supuesto de la frecuencia de este nuevo tipo de albinismo, pero es probable que se trate de uno nuevo bastante infrecuente. En las personas afectadas coinciden las alteraciones pigmentarias y visuales características del albinismo. Entre los genes candidatos existen algunos de la familia SLC, como los que causan los tipos de albinismo OCA4 y OCA6. La investigación pormenorizada de todos ellos es lo que deberá ofrecernos luz en este misterio genético, todavía por resolver.

OCA6

El albinismo oculocutáneo de tipo 6 (OCA6) está causado por mutaciones en el gen *SLC24A5*, que es uno con variantes genéticas características asociadas a los diversos colores de piel que existen en las poblaciones humanas. Se sospechaba desde hacía muchos años que esta proteína podía tener algún papel en el albinismo, pero no fue hasta 2013 cuando unos investigadores chinos descubrieron una familia china con albinismo y concluyeron que el gen que tenían mutado era precisamente ese. Posteriormente se han descrito otros individuos con OCA6 en Europa y otras partes del mundo. Se trata de un tipo de albinismo muy poco frecuente, pero que se manifiesta igualmente con alteraciones en la pigmentación, donde hay una disminución sustancial de melanina, y en la visión.

OCA7

El albinismo oculocutáneo de tipo 7 (OCA7) está causado por mutaciones en el gen que originalmente se denominó *C10ORF11* y hoy en día se conoce como *LMRDA*. Lo descubrieron por vez primera unos investigadores daneses a partir de una familia de un entorno aislado, en el que predominan los defectos congénitos, al estar prácticamente todos los individuos del grupo de alguna manera relacionados. Se identificó en 2013 a partir de una familia de las islas Feroe. Posteriormente, el mismo grupo de investigación identificó una segunda familia con albinismo OCA7 de origen lituano. De igual manera que el tipo OCA6, es muy infrecuente e igualmente se presenta con alteraciones en la pigmentación y en la visión. Los estudios realizados hasta el momento parecen indicar que la proteína LMRDA podría estar implicada en la diferenciación de las células pigmentarias.

CHS

El síndrome de Chediak-Higashi (CHS) está causado por mutaciones en el gen *LYST*, que codifica para una proteína de la cual sabemos muy poco, aunque parece estar relacionada con el tráfico de proteínas que se requieren para la función correcta del melanosoma. Las personas con CHS sufren alteraciones en la pigmentación y en la visión, como el resto de OCA, pero adicionalmente presentan un cuadro complejo de alteraciones en varios órganos que hace que esta patología sindrómica sea mucho más grave que los demás OCA. En el CHS coexisten alteraciones que también aparecen en el síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS), como la presencia recurrente de hematomas subcutáneos, las hemorragias por los desajustes en la coagulación, aunque lo más relevante son las alteraciones muy graves del sistema inmunitario. Los síntomas clínicos más destacables del CHS

incluyen hepatoesplenomegalia (es decir, el hígado y bazo hipertrofiados), hipertrofia también de ganglios, infecciones recurrentes respiratorias y cutáneas piogénicas (que supuran pus), que son el resultado del déficit de varios tipos de glóbulos blancos de la sangre, como las células polinucleares y de los linfocitos NK del sistema inmune. El pronóstico del CHS suele ser muy desfavorable; rápidamente puede complicarse con un deterioro neurológico progresivo asociado. El único tratamiento efectivo es el trasplante de médula ósea. Sin él, los pacientes mueren pocos meses o años después del nacimiento, presentando una supervivencia media de alrededor de tres años. De los pacientes CHS que logran ser trasplantados no todos logran remontar. La incidencia real del CHS en la población es desconocida, pero en cualquier caso se trata de un síndrome muy poco frecuente.

HPS

El síndrome de Hermansky-Pudlack (HPS) está causado por mutaciones en alguno de los diez genes conocidos (*HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, BLOC1S6 y AP3D1*), las cuales dan lugar a diez subtipos de HPS, respectivamente, numerados del 1 al 10; por el momento, de HPS1 a HPS10. En otras especies de mamífero, como el ratón, conocemos otras mutaciones en otros genes que codifican para otras proteínas relacionadas, de las cuales todavía no tenemos constancia de su asociación en humanos con el albinismo. Por ello no es descartable que el número de genes asociados al albinismo se incremente en un futuro cercano, tan pronto se descubran nuevas familias asociadas a mutaciones sindrómicas.

En cada caso se trata de genes que codifican para proteínas diferentes del proceso de formación y maduración de los lisosomas, para dar lugar a los melanosomas y demás vesículas subcelulares. Por ello la afectación observada incluye las típicas alteraciones en la pigmentación y en la visión, como en los OCA y en CHS, que se presentan en los diferentes HPS mezcladas con hemorragias y hematomas constantes, por la afectación de las plaquetas de la sangre. Las complicaciones de la sangre pueden coexistir con afectaciones todavía mucho más graves e inflamatorias, como la fibrosis pulmonar y la enfermedad de Crohn (una inflamación del tracto digestivo, del estómago a los intestinos).

Afortunadamente, no todas las alteraciones patológicas aparecen en todos los pacientes de HPS y, cuando lo hacen, no son con la misma intensidad. La mayoría de los subtipos conviven con versiones suaves, menos invasivas de HPS, mientras que los subtipos HPS1 y HPS4 son realmente los más peligrosos y los primeros que deben diagnosticarse para anticipar los problemas de fibrosis pulmonar y determinarán

irremisiblemente la pérdida de la función respiratoria, solo tratable mediante el trasplante de pulmón, cuando la función pulmonar propia decae bajo parámetros mínimos. Se puede intentar posponer el deterioro irreversible del pulmón de una persona HPS1 o HPS4 con la ayuda de medicamentos. Pero finalmente la fibrosis es mortal si no se procede a trasplantar el pulmón dañado. Los subtipos HPS1 y HPS4 están relacionados, pues los genes correspondientes codifican para dos proteínas del complejo BLOC-3, uno de los encargados de fabricar los lisosomas, y a partir de ellos el resto de vesículas, como los melanosomas, donde se sintetiza la melanina.

El resto de subtipos conocidos de HPS, como por ejemplo HPS3, HPS5 y HPS6 presentan una sintomatología mucho más leve y son extraordinariamente poco frecuentes, como HPS2, HPS4, HPS7 y HPS8. Hay que estar atentos también al subtipo HPS2, en el que los pacientes afectados pueden manifestar también inmunodeficiencia, como en el caso CHS, y, por ello, en función de la severidad del problema, pueden requerir también un trasplante de médula ósea. Tanto el subtipo HPS1 como HPS3 son relativamente frecuentes en la isla de Puerto Rico, donde fueron descritos por vez primera, con unas prevalencias poblacionales de un caso entre 1.800 o entre 4.000, respectivamente.

Los albinismos sindrómicos, a pesar de compartir las alteraciones dermatológicas y oftalmológicas con el resto de albinismos, suelen ser habitualmente detectados y tratados en las unidades o departamentos de hematología de los hospitales. La razón es bien simple: los padres y madres se dan cuenta rápidamente de la aparición de hematomas subcutáneos con cualquier pequeño golpe o impacto leve del cuerpo o las extremidades del niño. Ante cualquier sospecha de albinismo sindrómico, de hematomas, hay que intentar diagnosticar genéticamente cuanto antes, para dilucidar si se trata de algún caso CHS, HPS1, HPS2 y HPS4, los cuatro subtipos más graves y con mayores complicaciones clínicas.

FHONDA

FHONDA es la sigla inglesa de un nuevo tipo de albinismo característico de mutaciones en el gen *SLC38A8*, otro transportador asociado a membrana, como en el caso de OCA4, OCA6 y, quizás, OCA5. Se desconoce en detalle la función de la proteína SLC38A8, que podría estar implicada en el trasiego de algunas pequeñas moléculas a través de las membranas. Se describió por vez primera en el año 2013 en pacientes de familias de origen turco, indio y pakistaní. Como ya se ha dicho, FHONDA o la patología caracterizada por una hipoplasia en la fóvea, defectos en la decusación del nervio óptico y alteraciones en el segmento anterior del ojo, es una alteración del sistema visual que encaja y es específica del

albinismo, y que determina una agudeza visual igualmente muy limitada. Sin embargo, a diferencia de los tipos de albinismo anteriores, sindrómicos y no sindrómicos, en los cuales se observa algún tipo de alteración pigmentaria, los pacientes con FHONDA no presentan alteraciones en la pigmentación.

Dado que son las alteraciones visuales la característica común a todos los tipos de albinismo, y teniendo en cuenta que esas limitaciones visuales aparecen también en FHONDA, se ha propuesto considerar a FHONDA como un nuevo tipo de albinismo, el que hace el número 20. Esta propuesta nos ha obligado a revisar la definición clásica de albinismo, que ya no puede estar basada en los problemas de pigmentación, como su nombre (albinismo) indica, sino que tiene que estar centrada en lo que realmente es común a los 20 tipos de albinismo: las alteraciones de la visión. La falta de pigmentación sería pues una consecuencia secundaria en la mayoría de tipos de albinismos (exceptuando algunos individuos OCA1B, con elevada pigmentación, junto con los casos de OA1 y FHONDA), pero no la causa de todas las alteraciones visuales adicionales. En otras palabras, y parafraseando el título de una de las publicaciones en las que planteé esta propuesta, “no es necesario ser una persona albina para ser una persona con albinismo”.

La lista de genes cuyas mutaciones están asociadas al albinismo es muy probable que siga aumentando. Decía al principio de este capítulo que conocemos centenares de otros genes asociados tanto a la pigmentación como a la función visual, los dos parámetros afectados en albinismo. Todavía ignoramos la función concreta de muchos genes, de más del 25% de ellos, es decir, de más de 5.000 genes, entre lo que podrían encontrarse algunos de los próximos genes candidatos a estar asociados al albinismo. Y quizás con ellos lograríamos, ahora sí, diagnosticar genéticamente la totalidad de personas con albinismo. Es por lo tanto esencial continuar investigando.

CAPÍTULO 3

Albinismo y discapacidad visual

La limitación o discapacidad más importante a la que se enfrentan las personas con albinismo es su visión deficitaria y limitada, que se encuentra, como ya se ha dicho, en los 20 tipos de albinismo descubiertos y descritos hasta el momento. Cada persona con albinismo tiene una capacidad visual determinada, en función del gen y de las mutaciones de las que sea portador. La agudeza visual puede variar ampliamente, desde apenas el 5%, o inferior, hasta valores en algunos casos superiores al 60%. Sin embargo, en general, teniendo en cuenta también que la mayoría de personas con albinismo son OCA1, OCA2 u OCA4, solemos asociar globalmente a estas personas una agudeza visual promedio inferior o igual al 10% (al menos la mayoría de ellas se ajustan a estos números, realmente bajos, de función visual). También es cierto que las personas OCA2 y OCA3 acostumbran a tener mejor agudeza visual que las personas OCA1 y OCA4. Pero la enorme variabilidad en la capacidad visual de las personas OCA1, por ejemplo, hace que en este tipo de albinismo puedan coincidir personas con una visión inferior al 5% y otras con una visión superior al 60%.

El límite del 10% en la agudeza visual es relevante, pues en España y en muchos otros países de la Unión Europea, es el límite inferior para denominar a estas personas como ciegas legales. La ceguera legal (una agudeza visual igual o inferior al 10%) impide, entre otras cosas, conducir.

El albinismo no es una enfermedad degenerativa. Por lo tanto, el resto de visión que tienen las personas con albinismo permanece constante a lo largo de sus vidas. En el mejor de los casos podría mejorar, con aprendizaje, estimulación visual y ejercicios de optometría, enseñando al cerebro a aprovechar al máximo ese resto de visión; pero nunca empeorará. Richard King, pediatra de la Universidad de Minnesota, en Mineápolis, especialista en albinismo y de quien aprendí mucho de lo que sé sobre esta condición genética, solía decir en sus charlas que el peor día de una persona con albinismo era el de su nacimiento. A partir de ahí la

visión solo podía mejorar. Y estaba en lo cierto. En efecto, mediante la estimulación temprana y mediante ejercicios recomendados por especialistas en baja visión se puede optimizar el resto de visión que tenga una persona con albinismo y, con ello, ganar algo más de visión, desarrollar algún truco que les permita aprovecharla al máximo. De eso se ocupan optometristas y asociaciones como la Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE), que intentan con sus ejercicios sacar el máximo de rendimiento a unos sistemas visuales alterados.

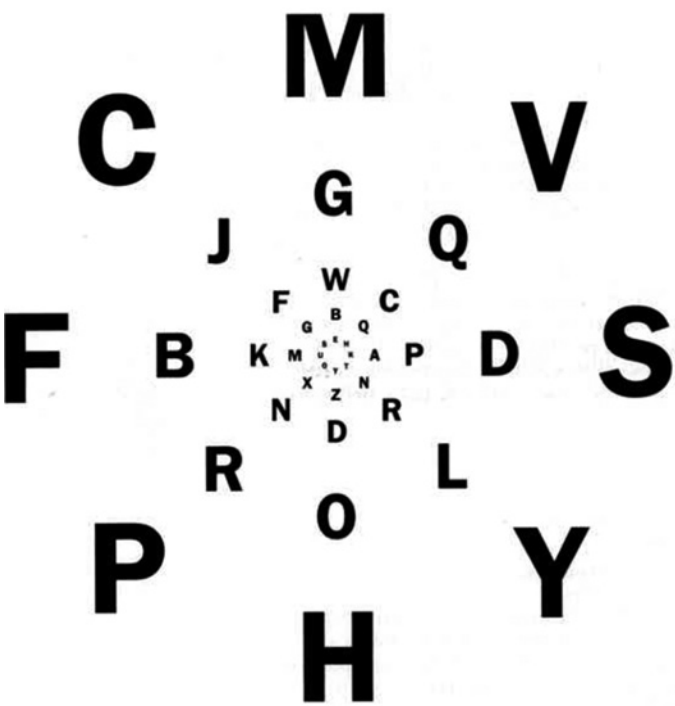
Las alteraciones visuales de las personas con albinismo tienen su origen en varias alteraciones del desarrollo normal de su sistema visual, que afectan tanto a la retina como a las conexiones de esta con el cerebro, con los núcleos de procesamiento de la información visual, donde se genera la imagen. Recordemos que no "vemos" con los ojos, sino con el cerebro. Los ojos actúan esencialmente como cámaras fotográficas o de vídeo que lanzan información de imagen al cerebro, que es quien de verdad se encarga de interpretarlas y convertirlas en una persona, un objeto o un paisaje. Los ojos son una prolongación del cerebro, del sistema nervioso central. Tanto el cerebro como nuestros ojos son órganos privilegiados, protegidos del exterior mediante membranas y la denominada barrera hematoencefálica, que analiza y decide qué molécula puede o no puede pasar al interior del cerebro, al interior del ojo.

Cualquier persona con una visión normal usa el centro de su retina para ver con la mayor resolución y precisión posible. Esto es así porque en ese punto tenemos una pequeña mancha (la mácula), que incluye una depresión de apenas dos décimas de milímetro de diámetro, menor que la punta de un alfiler, pero que es el punto de nuestra retina donde tenemos la mayor acumulación de fotorreceptores. A este punto lo llamamos fóvea. En particular, en la fóvea coinciden la mayoría de fotorreceptores de tipo cono de nuestra retina, que son los que nos permiten distinguir las formas y los colores, al responder a diferentes longitudes de onda en condiciones de buena luminosidad. En la fóvea apenas tenemos bastones, que son el otro tipo de fotorreceptores que pueblan el resto de nuestra retina, a la que llamamos periférica. Por eso la fóvea nos permite ver con extraordinaria precisión objetos y personas a las que miramos de frente, fijamente, con el centro de nuestra retina, mientras que el resto de nuestro campo visual, capturado y procesado por nuestra retina periférica (el resto de la copa óptica, con excepción de la fóvea y del punto ciego, que es donde se inserta el nervio óptico), es mucho más borroso, poco preciso y con una imagen de muy baja calidad. Es lo que habitualmente llamamos "mirar por el rabillo del ojo" y gracias a lo que nos apartamos instintivamente si vemos que se va a caer algo sin necesidad de percibir exactamente qué es lo que se está cayendo sobre nosotros. Cuando queremos centrar nuestra atención en algo lo enfocamos y miramos con la fóvea, dirigiendo nuestros

dos ojos a esa persona u objeto. Esta es la imagen de mayor calidad que somos capaces de procesar.

Pues bien, las personas con albinismo no tienen fóvea. Técnicamente, a este defecto anatómico que ocurre por un desajuste o alteración en el desarrollo normal del ojo durante las fases embrionaria y fetal lo llamamos hipoplasia foveal, pues en esa zona central de la retina de una persona con albinismo faltan muchas células fotorreceptoras, en particular muchos conos. Así pues, si queremos imaginarnos qué tipo de calidad de visión tiene una persona con albinismo solo tenemos que imaginar una visión similar a la de mirar constantemente “por el rabillo del ojo”.

Figura 2
Ilustración para verificar la existencia de la retina central o fóvea y la retina periférica, para poder comprobar la muy distinta calidad de imagen que es capaz de procesar la fóvea frente al resto de la retina.



Si se observa la figura 2, para poder distinguir la visión central de la periférica hay que hacer dos experimentos de observación. Son muy sencillos de realizar. En primer lugar, hay que fijar nuestra atención en las letras “M” o “A” que hay cerca del centro de la imagen. Sin mover los ojos de ellas somos perfectamente capaces de distinguir la letra “F” grande, externa, a la izquierda, o la letra “S” grande, externa, a la derecha. Compensamos la pobre captación de imagen de la retina periférica con un

aumento en el tamaño de la letra. En segundo lugar, deberemos fijar nuestra atención en la “F” o “S” grandes externas, cualquiera de las dos. Manteniendo fijamente nuestra atención en esas letras comprobaremos, para nuestra sorpresa, que ahora somos incapaces de distinguir las letras “M” o “A”, situadas en el centro, que antes veíamos tan nítidamente con nuestra retina central. Ahora, al intentar verlas con nuestra retina periférica, dado que nuestra retina central, nuestra fóvea, está fijamente mirando las letras grandes externas, nos damos cuenta de la bajísima calidad de visión que disfrutamos en esa retina periférica. Pues bien, ese nivel de visión tan reducido es el único que pueden disfrutar las personas con albinismo.

Es sorprendente comprobar que nuestra retina no es uniforme, sino que en realidad tiene una zona central de gran precisión óptica (algo así como una cámara fotográfica de última generación, con un sensor ultrasensible de millones de píxeles), mientras que la retina periférica procesa las imágenes como si fuera una cámara fotográfica muy antigua y de muy baja calidad, con apenas unos pocos centenares de miles de píxeles de resolución (como si fuera la lente de aquellas cámaras primitivas que se instalaban en los primeros móviles con cámara fotográfica, que apenas servían para hacer una foto de calidad suficiente para ver en la pequeña pantalla cuadrada, pero que resultaban de una calidad muy pobre al intentar imprimirlas o mostrarlas a mayor tamaño). Las imágenes captadas por la retina periférica se ven borrosas y pixeladas, siendo poco menos que imposible delimitar la periferia de los objetos y las personas. Ese es el nivel de visión tan limitado de las personas con albinismo.

Si la ausencia de fóvea fuera la única alteración del sistema visual de una persona con albinismo probablemente tendrían una mayor autonomía y disfrutarían de un nivel de visión algo mejor. Sin embargo, existe una segunda alteración fundamental en el sistema visual de las personas con albinismo, que es igualmente discapacitante: la pérdida o alteración sustancial en la percepción de la tridimensionalidad, para disfrutar de la visión estereoscópica, es decir, la ilusión óptica (creada automáticamente por la corteza visual en nuestro cerebro) que nos permite apreciar dónde están los objetos y ver que algunos están cerca y otros están lejos. Con la visión tridimensional somos capaces de ver las distancias y nos damos cuenta fácilmente del tamaño de una habitación, de forma inconsciente. Esa visión tridimensional o estereoscópica está muy alterada o es inexistente en las personas con albinismo.

La estereoscopía es una ilusión óptica que nuestro cerebro procesa para interpretar el mundo que tenemos a nuestro alrededor. Todos tenemos dos ojos frontales, pero situados en puntos relativamente separados del espacio. Cada uno centra su atención en un objeto determinado desde un ángulo ligeramente diferente; adicionalmente, cada retina de cada ojo

lanza sus conexiones nerviosas a ambos lados del cerebro. Así pues, el ojo derecho se comunica con el hemisferio opuesto (izquierdo, contralateral) y con el hemisferio cerebral que le corresponde (derecho, ipsilateral). Y lo mismo hace el ojo izquierdo, de tal manera que ambos mandan y comparten la información de imagen capturada, desde ángulos distintos, a ambos lados del cerebro. Todo esto sucede de forma inconsciente y a una velocidad vertiginosa. El cerebro, usando la información que llega a los dos hemisferios, rápidamente procesa e interpreta las imágenes y construye una imagen virtual en la que nítidamente podemos apreciar objetos y personas situadas cerca de nosotros y otras que están mucho más lejos. Por eso, cuando vamos a coger un lápiz que hay encima de la mesa no tenemos que ir a tientas hasta dar con él, sino que nuestro cerebro sabe (a través de la información que le llega de ambos ojos) exactamente dónde está, y por eso somos capaces de agarrarlo con precisión al primer intento.

Las personas con albinismo carecen de visión tridimensional. Su ojo derecho solamente se comunica con el hemisferio izquierdo del cerebro, el contrario. Mientras que su ojo izquierdo solamente lo hace con el hemisferio derecho. Es decir, cada ojo ve un mundo distinto. No pueden situar bien objetos en el espacio y por eso a veces parecen “torpes” al caminar, tropezando con objetos, en especial cuando es la primera vez que los ven o se los encuentran en un entorno o espacio desconocido. Una vez memorizados, entonces evitan los obstáculos y problemas con mayor facilidad. Cuando una persona con albinismo ve una mancha negra en el suelo en realidad no sabe si es una mancha de aceite, que básicamente tiene que evitar para no mancharse, o un agujero de 5 metros de profundidad al que caerá si lo intenta pisar. Le falta la perspectiva de la profundidad de campo, que requiere una visión binocular para poder generarla. Por lo tanto, la pérdida de la estereoscopía tiene como consecuencia una mayor dificultad para ver, además de la falta de fóvea. De alguna manera, y sin que este símil sea exactamente correcto, las personas con albinismo ven el mundo como si fuera a través de la televisión porque o bien enfocan al presentador en primer término o el paisaje que hay detrás, pero no ambos planos igualmente.

En otros mamíferos, como los roedores, la pérdida de fotorreceptores bastones (los encargados de transmitir intensidades de luz, pero que se saturan rápidamente) es notable y alcanza un 30%. Las autopsias realizadas en ojos de personas con albinismo no arrojan resultados concluyentes que aseguren que en humanos y primates sucede lo mismo, pero lo cierto es que, en general, los mamíferos con albinismo presentan un déficit celular, menos fotorreceptores. Este hecho puede interpretarse como una falta de píxeles, si equiparamos la retina a un sensor de una cámara fotográfica digital, lo cual tiene un impacto directo en la calidad de las imágenes captadas, en su resolución y definición y, por supuesto, en

el contraste que pueden alcanzar, siempre limitado.

Otras alteraciones secundarias son igualmente características en muchas personas con albinismo. La falta de células pigmentarias, de melanocitos, en el iris hace que este sea más traslúcido (o hasta transparente) de lo normal. El iris es una membrana celular acoplada a un músculo, capaz de variar el diámetro de la pupila, del agujero central por el cual pasa la luz hacia el interior del ojo, es decir, hacia la retina. Actúa como un verdadero diafragma, siguiendo con la equivalencia con las cámaras fotográficas. En muchas personas con albinismo, en especial en aquellas con alteraciones pigmentarias evidentes sucede que el iris carece o tiene muchos menos melanocitos. La consecuencia de la falta de células pigmentarias, capaces de bloquear la luz, en el iris es que entra mucha más luz siempre hacia el interior del ojo, y sin apenas problemas por la pupila y a través del iris. Tal torrente de luz genera un efecto de permanente deslumbramiento en las personas con albinismo. Por eso las personas con albinismo suelen presentar fotofobia (miedo a la luz), porque la luz, sobre todo la intensa (un día soleado, unos focos brillantes, la nieve, etc.), les molesta, y tienen que protegerse y filtrarla en lo posible. Por eso muchas personas con albinismo usan regularmente gafas de sol para salir al exterior, o incluso en interiores demasiado brillantes o iluminados. En general, las personas con albinismo evitan toda iluminación directa (focos de luz apuntando hacia el suelo) precisamente por la fotofobia. Prefieren los espacios iluminados indirectamente (focos de luz apuntando hacia el techo), con una luz cálida, matizada, sin brillos. Estos deslumbres pueden aparecer en cualquier momento: sentados en el pupitre, dentro del coche en un día soleado, etc., por eso es importante anticiparse a estas situaciones. En el colegio, las personas con albinismo deberán sentarse apartadas de ventanas y cristales; en el coche, el uso de cristales tintados o ahumados mejora su comodidad.

El uso de las gafas de sol tiene un efecto inmediato bloqueando mucha de la luz que le llega a la retina. Pero recordemos que en sus retinas las personas con albinismo tienen muchos menos “píxeles”, muchos menos fotorreceptores, y deberían compensar esta “falta de información” con mayor exposición, con más luz. Estas situaciones contrapuestas hacen que cada persona con albinismo deba encontrar, por sí misma, qué tipo de gafas de sol, qué tipo de color de cristales oscuros y cuándo va a utilizarlas.

En general, las personas con albinismo no pueden mirar directamente al cielo, incluso en días nublados, debido al resol y al exceso de luminosidad, que tanto les molesta. Durante el día tal cantidad de luz les satura las retinas y les provoca fotofobia, por lo que muy difícilmente podrán mirar al cielo sin gafas de sol. Adicionalmente, la falta de fotorreceptores para captar luz e imágenes hace que tampoco puedan

mirar al cielo por la noche. La luz de la luna y, sobre todo, la tenue luz de las estrellas es demasiado débil para que sus retinas la capten. Generalmente, aunque son capaces de ver la mancha luminosa que es la luna, en particular cuando es luna llena, no pueden percibir ni disfrutar de las estrellas.

Solamente hay dos momentos del día en el que una persona con albinismo puede disfrutar contemplando el cielo: al alba y al atardecer, cuando el sol no está presente. Es la llamada “hora violeta”, unos pocos minutos durante los cuales el cielo se torna anaranjado, rojizo, hasta llegar a mostrar unos tonos violetas preciosos que son los que dan nombre a este fenómeno que se da dos veces cada día. En esos pocos minutos hay suficiente luz para que las personas con albinismo puedan apreciar y disfrutar del cielo, pero no tanta como para incomodarlos y producir fotofobia.

Otra alteración secundaria de la visión característica de prácticamente todas las personas con albinismo, aunque con diferente nivel de intensidad, es el nistagmo. Se trata de un movimiento involuntario de los ojos, generalmente horizontal, pero que también puede ser vertical. Los ojos de las personas con albinismo se mueven constantemente. Ellos no se dan cuenta, puesto que el cerebro va procesando y eliminando las imágenes que podrían dar esa sensación extraña de movimiento o mareo. Pero lo cierto es que ese movimiento de los ojos es una de las primeras señales que apuntan a un posible diagnóstico de albinismo. En especial si coinciden con un aspecto hipopigmentado y con problemas de agudeza visual.

Prácticamente todas las personas con albinismo presentan nistagmo, pero no todas las personas con nistagmo presentan albinismo. El nistagmo es una alteración neurológica que aparece en muchas patologías, como por ejemplo el nistagmo congénito o la acromatopsia, o falta de percepción de todos los colores. Sigue siendo motivo de investigación y controversia entre especialistas cuál es el origen del nistagmo en relación al albinismo, que muy probablemente se explique por la falta de fóvea. El cerebro, de alguna manera, “no sabe” que en la retina de la persona con albinismo no hay fóvea, por lo que al no poder generar una imagen nítida central mueve instintivamente el ojo con la intención de poder enfocar desde otro ángulo. Vuelve a darse de bruces con los problemas de enfoque y queda permanentemente atrapado en este bucle infinito de movimientos involuntarios. Esta podría ser una explicación del origen del nistagmo en el albinismo, aunque hacen falta más investigaciones para acabar de comprender su etiología. Podemos imaginar que el nistagmo sería similar, en el caso de las cámaras fotográficas, a cuando el sistema de autoenfoque se vuelve loco y el objetivo empieza a ir hacia delante y hacia atrás, de forma anómala, sin encontrar el enfoque.

El nistagmo varía con el estado anímico de la persona con albinismo. Si

la persona está descansando y relajada, el nistagmo puede llegar a ser imperceptible. En cambio, si la persona está nerviosa, excitada o enfadada entonces el nistagmo se puede disparar y los ojos se moverán ostensiblemente. El nistagmo se aprecia poco después del nacimiento. Cuando los niños empiezan a aprender a ver se hace más evidente. Igualmente, los niños encuentran una postura de la cabeza, llamada "posición de bloqueo", en la que intuitivamente mejoran su visión, logrando dominar el nistagmo y reducirlo a su mínima expresión. A menor movimiento del ojo mayor agudeza visual y mayor aprovechamiento del resto de visión. Por ello no deberíamos sorprendernos de ver a niños y niñas con albinismo con el cuello ladeado o mirándonos desde abajo con los ojos apuntando hacia arriba, en lugar de alzar la cabeza para mirarnos frontalmente. De esa manera se percatan que "ven mejor" al lograr reducir la cadencia de los movimientos del nistagmo. Hay que estar atentos a estas posiciones de bloqueo, pues pueden generar problemas secundarios en articulaciones, músculos y tendones, al correr el riesgo de agarrotar los músculos por permanecer demasiado tiempo en una postura de la cabeza que no es natural. Estas posturas desaparecen habitualmente en adultos con albinismo, que aprenden a convivir con el nistagmo y, de alguna manera, a controlarlo y hasta aprovecharlo.

No todo es negativo en el nistagmo. Recientes estudios han concluido que la capacidad de lectura de personas con albinismo es superior de la que cabría esperar, precisamente debido a su nistagmo. El constante vaivén de sus ojos permite leer y releer las palabras varias veces en el proceso normal de lectura, aumentando su comprensión y evitando tener que "volver atrás", como sucede cuando nos encontramos un texto con una palabra que no conocemos. Inconscientemente la volvemos a leer varias veces hasta que nuestro cerebro da con la interpretación o explicación adecuada.

También parece que el nistagmo ayuda a compensar la falta de visión tridimensional. A medida que crecen y desarrollan su visión, y aprenden a convivir con sus déficits y limitaciones, el cerebro de las personas con albinismo procesa imágenes del entorno que están siendo tomadas en serie, una tras otra, desde ángulos ligeramente distintos, lo cual permite, de forma inconsciente, triangular y ayudar a ubicar los objetos en el espacio.

Por todo ello resulta muy difícil aconsejar a las personas con albinismo que se operen del nistagmo. Muy pocos oftalmólogos lo recomiendan. Se trata de una operación quirúrgica irreversible, que corta o bloquea el músculo que mueve el ojo, usando bisturí o la toxina botulínica, y que se hace esencialmente por motivos estéticos. Algunas personas reportan mejoras subjetivas en su visión tras la operación, pero en muchas otras no se confirman estos aparentes beneficios. Por el contrario, en algunos casos, la visión ya de por sí limitada puede llegar a empeorar. Tras haber tenido

ocasión de hablar con muchos oftalmólogos sobre este tema mi recomendación es que una persona con albinismo debe aprender a convivir con el nistagmo y hasta aprovecharlo en su beneficio. Ninguna evidencia científica o médica aconseja realizar operaciones para bloquearlo o detenerlo.

Las personas con albinismo pueden presentar, además, alteraciones en sus retinas o aparato visual que no están relacionadas con la condición genética. Una persona con albinismo no tiene en general problemas para identificar colores, a pesar de carecer de fóvea, dado que en el resto de la retina sigue teniendo conos (muchos menos) que le sirven para procesar las imágenes en color. Por lo tanto, el daltonismo y el albinismo son dos condiciones genéticas independientes, que naturalmente pueden coincidir en una persona, si resulta que esa persona tiene mutaciones tanto en alguno de los genes asociados a albinismo como en algún otro gen asociado a daltonismo o ceguera de colores.

Las personas con albinismo pueden ser, además, miopes. La miopía es hasta cierto punto independiente del albinismo, pero sí que es cierto que suele aparecer asociada a este. Los déficits celulares de la retina de una persona con albinismo pueden condicionar ligeros cambios en la forma del globo ocular que determinen la aparición de alteraciones ópticas adicionales como la miopía. El estrabismo, por el contrario, suele ser habitual en personas con albinismo, probablemente relacionado también con la ausencia de fóvea. Por todo ello cada persona con albinismo decidirá qué gafa quiere y puede llevar. En general las ayudas ópticas que necesitan las personas con albinismo lo que hacen es acercar el entorno a los ojos de la persona, como si fueran prismáticos o catalejos. Existen artilugios similares, adaptados a personas con baja visión, que pueden usar las personas con albinismo para acercar objetos y personas y poder verlas con mayor precisión.

La agudeza visual de una persona con albinismo es limitada, generalmente del 10% o inferior. Su distancia focal se detiene a un metro aproximadamente de sus ojos. El llamar a una persona con albinismo desde diez o más metros de distancia resulta inútil, pues es imposible que nos vea, a no ser que combinemos el saludo con el sonido de nuestra voz. Tengamos esto muy en cuenta al cruzarnos con una persona con albinismo a quien conocemos. Si no nos saluda no es por falta de educación, es sencillamente porque no nos ha visto. Las personas con albinismo pueden usar trucos o desarrollar habilidades específicas para reconocer a las otras personas. Según me cuentan mis amigos con albinismo un truco que usan habitualmente es reconocer a las personas por “su forma de andar”. Todos andamos de una forma característica. El vaivén o movimiento que realizamos sirve por lo tanto para identificarnos.

Resulta muy complicado explicar cómo de mal ve una persona que ve

mal. Por el contrario, imaginar cómo (no) ve una persona ciega es relativamente sencillo: basta con cerrar los ojos. Pero ¿cómo imaginamos la visión de una persona con albinismo?

Para entender las dificultades de visión de una persona con albinismo, a Patty Bonet, directora y productora de contenidos audiovisuales en la empresa Flare Producciones, además de ser actriz y una persona con albinismo, se le ocurrió trasladar al objetivo de una cámara cinematográfica los parámetros visuales de sus ojos. Yo tuve el placer de asesorar la preparación de este interesante vídeo documental de unos diez minutos, al acompañar a Patty a una revisión oftalmológica exhaustiva en un centro clínico del cual obtuvimos o inferimos los parámetros de su agudeza visual, distancia focal, nivel de contraste, nivel de luminosidad que puede soportar sin gafas de sol. Todos estos valores los acomodamos al objetivo de una cámara de vídeo, con ayuda de Miguel Camino, experto camarógrafo que logró reproducir las alteraciones visuales de Patty en su cámara de vídeo. Con estas premisas, Patty y Miguel se lanzaron a realizar actividades cotidianas: ir a una tienda de ropa y a un supermercado, pasear por la calle, subir al transporte público, salir de copas, visitar un museo, asistir a un espectáculo, etc., en las que el espectador veía, en visión subjetiva a través de la cámara, algo parecido a cómo veía Patty el mundo. Ella, situada tras la cámara, iba comentando todo el proceso y explicando las dificultades y limitaciones con las que se encontraba. El resultado de esta excelente idea cinematográfica aparece en YouTube, tanto en el canal de Flare como en el canal de la asociación ALBA de ayuda a personas con albinismo, con el nombre de *¿Lo ves?* Fue emocionante ver que padres y madres lloraban de tristeza y emoción al darse cuenta, por vez primera, cómo veían sus hijas e hijos, y comprender la importante discapacidad visual a la que se enfrentan las personas con albinismo. El documental ha recogido ya cuatro premios en certámenes nacionales e internacionales y ha servido para concienciar y transmitir una realidad frecuentemente ignorada o desdeñada. A las personas con albinismo muchas veces les cuesta transmitir lo mal que ven. A través de este vídeo documental cualquiera puede comprender, de forma sencilla, los problemas visuales característicos de una persona con albinismo. El documental fue copatrocinado por ALBA, por la ONCE, por el CIBERER del ISCIII y por la Fundación Divina Pastora, entre otras instituciones participantes.

Posteriormente, el talento de Patty Bonet y una nueva colaboración con la asociación ALBA han permitido realizar un segundo vídeo, también en YouTube, titulado *Rompiendo mitos* (*Breaking Myths*), financiado por un proyecto europeo educativo de apoyo a jóvenes con albinismo. En este segundo vídeo aparecen varias personas con albinismo que han logrado aprovecharla al máximo y triunfar en trabajos o aficiones en las que se

requiere una buena visión, como cocinar, montar a caballo, dibujar, conducir, patinar, escalar o responsabilizarse de los mandos de una central nuclear. Todos estos ejemplos, sorprendentes, pueden verse en este vídeo cuyo visionado es altamente recomendable. El mensaje que transmite es que una persona con albinismo, a pesar de sus limitaciones visuales importantes, puede llegar a ser lo que quiera, lo que se proponga.

CAPÍTULO 4

Albinismo y protección frente al sol

La falta de pigmentación en la piel que presentan muchas personas con albinismo las expone al peligro de recibir un exceso de radiación solar, lo cual puede acabar generando quemaduras o, si persiste en el tiempo, un cáncer de piel. Todos necesitamos el sol, pero todos debemos protegernos de él, seamos o no personas con albinismo. La radiación solar excesiva es perjudicial para todos, pero lo es especialmente en el caso de las personas con albinismo. Al carecer del filtro propio que tenemos en la piel, al no poseer suficiente pigmentación protectora, la radiación solar incide sobre las células del cuerpo provocando numerosas mutaciones, que habitualmente pueden repararse por los sistemas propios de la célula, pero que, en situaciones determinadas como el albinismo, pueden llegar a superar la capacidad de reparación propia celular y acabar causando daños irreversibles.

Debemos saber que el bronceado de la piel es en realidad un mecanismo de defensa de nuestro cuerpo frente a la agresión que representa recibir el impacto de la radiación solar. La radiación ultravioleta del sol desata una cascada de acontecimientos en la piel. Por un lado, promueve la síntesis de melanina en los melanocitos y, especialmente, la transferencia de melanina desde células pigmentarias a los queratinocitos, los más abundantes de las capas externas de la piel, de la epidermis, que van descamándose y ascendiendo a medida que son producidos de dentro afuera. Lo que aumenta de verdad es el trasiego de melanosomas y melanina entre los melanocitos y los queratinocitos. Por eso tarda 2-3 días en aparecer el bronceado característico de la piel expuesta al sol, el tiempo que se requiere no solo para sintetizar la melanina, sino para transferirla a los queratinocitos. Ciertamente, esta transferencia es la que regula de forma importante el color de piel de las personas. Intuitivamente pensamos que las personas de piel negra tienen más melanocitos que las personas de piel más clara, cuando en realidad

ambas tienen un número similar de células pigmentarias. Lo que tienen las personas de piel negra es un incremento del tránsito de melanina y melanosomas entre melanocitos y queratinocitos, que es mucho más eficiente en individuos de piel negra. Evidentemente, si está interrumpida o alterada la síntesis de pigmento, las consecuencias para la persona con albinismo pueden llegar a ser muy graves, pudiendo desarrollarse quemaduras o tumores.

Los melanocitos se encuentran en la base de la epidermis y en los folículos pilosos. En los humanos, la melanina se acumula tanto en la epidermis como alrededor del pelo. Por el contrario, en roedores como los ratones que usamos como modelo experimental para la investigación del albinismo, los melanocitos no están en la epidermis (que permanece siempre de un color rosado) y, en cambio, se acumulan en los folículos pilosos.

Las personas con albinismo deben compensar su falta de pigmentación con una mayor protección. Por ejemplo, con el uso de ropa adecuada, que filtre la radiación ultravioleta del sol; utilizando gorras, sombreros y pamelas para proteger las partes del cuerpo que suelen estar más expuestas (cabeza, frente, cuello), camisetas de manga larga y pantalones largos, para cubrir al máximo las zonas del cuerpo de la radiación solar. También hay que prever espacios exteriores donde puedan jugar en la sombra, protegidos del sol mediante carpas, árboles o cualquier elemento arquitectónico capaz de generar el nivel de sombra que necesitan.

La protección frente a las quemaduras solares también puede y debe venir de la mano de cremas fotoprotectoras adecuadas, generalmente con un factor de protección 50+. Las cremas deben utilizarse adecuadamente y antes de salir a la calle. No hace falta esperar 30 minutos para que se absorban, como se recomendaba anteriormente. Hoy en día sabemos que la absorción de los compuestos fotoprotectores ocurre de forma inmediata, por lo que administrar la crema unos 5-10 minutos antes de salir a la calle es más que suficiente.

También hay que tener en cuenta la hora del día (entre las 12 y las 15 horas es cuando hay mayor radiación solar, según la estación), la altura a la que nos encontremos (a mayor altitud mayor radiación), la latitud (cuanto más cerca del ecuador los rayos solares son más verticales e intensos; estos disminuyen al acercarnos a los polos, convirtiéndose en mucho más oblicuos y menos dañinos), y, por supuesto, si estamos en entornos que absorben la luz (en un bosque, en un prado, en una ciudad, rodeado de asfalto) o la reflejan (en la nieve, sobre la arena de una playa), en los que la radiación llegará desde muchos otros ángulos, no solamente desde el sol.

El sol es necesario para todos para completar la síntesis de vitamina D, cuyas fases finales se realizan en la piel por acción de la radiación solar.

Con una exposición diaria de 10 a 20 minutos al sol se produce la cantidad diaria que el cuerpo necesita de vitamina D. Si no es posible fabricarla por exposición al sol entonces hay que complementarla en la dieta. Muchas personas con albinismo, sobre todo niños en edad de crecimiento, pueden llegar a presentar episodios de falta de vitamina D que puede compensarse fácilmente mediante una dieta adecuada o por el uso de tabletas efervescentes ricas en esta vitamina.

El disponer de ropa adecuada, el poder realizar ejercicios al aire libre en ambientes protegidos del sol, con sombra, el poder utilizar diariamente una crema fotoprotectora son elementos que damos por seguros en cualquier sociedad. En efecto, en la sociedad occidental sí los son. Sin embargo, principalmente en el continente africano, aunque también en América del Sur, las personas con albinismo no tienen acceso habitual ni a ropa ni a sombreros adecuados, ni pueden estudiar o trabajar protegidas por una sombre ni, por supuesto, suelen tener acceso a cremas fotoprotectoras. El resultado es catastrófico: en aquellas partes más expuestas (cabeza, cuello, cara, frente, brazos, piernas) y sin protección se suceden las quemaduras, las ampollas, las heridas que no se curan y, finalmente, los cánceres de piel, relativamente raros e infrecuentes en la sociedad occidental. La piel que se quema con regularidad se endurece (por ejemplo la del cuello, produciendo queratosis).

Existen dos tipos de cáncer de piel bastante agresivos: el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células basales, que producen primero una lesión local, que puede retirarse mediante una sencilla operación quirúrgica, pero que, de no hacerlo (y el acceso a hospitales con unidades de dermatología es también muy limitado en muchos países de África) acaba progresando, malignizando y desarrollando metástasis. Por el contrario, no se observan habitualmente otros tipos de cáncer de piel, relativamente frecuentes en la sociedad occidental por exponerse al sol por motivos estéticos, como el melanoma. Este es relativamente raro entre las personas con albinismo. Es necesario recordar que las personas con albinismo no deben exponerse a los rayos UVA, pues lo único que conseguirían, además de no broncearse, es quemarse la piel y aumentar la probabilidad de desarrollar cáncer de piel.

Debido a todas estas complicaciones derivadas de los carcinomas de piel y las posibles metástasis, que se pueden prevenir y evitar con facilidad, la mayoría de personas con albinismo en África acaba falleciendo antes de los 40 años. El sol es el mayor enemigo de las personas con albinismo en África, mucho peor que las persecuciones que sufren y a las que me referiré en el capítulo 7.

Hay que indicar que la mortalidad a la que se exponen las personas con albinismo en África no es una maldición divina inevitable. Tengo el placer de conocer a personas con albinismo, de origen o nacimiento africano, que

han tenido la oportunidad de crecer en Europa, y, con ello, de tener acceso a cremas fotoprotectoras y a ropa adecuada, y han podido estar gran parte de su vida al exterior protegidos por la sombra. Por ello, estas personas, de tez blanca, ojos y cabellos claros, no han tenido que sufrir ninguna quemadura ni lesión en su piel, que en el caso de aparecer rápidamente sería eliminada quirúrgicamente tras consultar con un dermatólogo especialista, precisamente todo lo que no hubieran podido hacer de haberse quedado en África.

Periódicamente se organizan acciones solidarias en favor de las personas con albinismo en África, como las campañas dermatológicas en las que especialistas españoles acuden a una clínica cercana a Moshi, en Tanzania, a poder operar al máximo de pacientes durante las pocas semanas que permanecen allí. Estas campañas son lideradas por el equipo del doctor Pedro Jaén, del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, con excelentes dermatólogas que le acompañan, como Lorea Bagazgoitia y Carmen Carranza.

También existe una iniciativa, liderada por la farmacéutica española Mafalda Soto desde Tanzania y otros países africanos, llamada KiliSun, que es una crema fotoprotectora producida localmente en África y distribuida gratuitamente a las personas con albinismo. El proyecto KiliSun ha evolucionado a Beyond Suncare (más allá de la protección solar), hoy en día convertido ya en una colaboración formal entre Mafalda Soto y Lorea Bagazgoitia. El nuevo proyecto va más allá de la distribución de la crema, e incorpora elementos de educación, socialización, ayuda y apoyo a la vida de las personas con albinismo en África. En 2019, ambas han estado presentando su proyecto en Malaui. Lorea Bagazgoitia es, además, la autora del libro *Lo que dice la ciencia del cuidado de la piel* y la responsable del blog de dermatología https://dermatologia-bagazgoitia.com/, ambos muy recomendables.

Las campañas dermatológicas del doctor Pedro Jaén aparecen reflejadas en una película documental de José Manuel Colón, *Hombre negro, piel blanca* (2015) (*Black Man White Skin*), actualmente disponible en Netflix. En esta película tuve ocasión de colaborar explicando lo que era el albinismo. Se trata de un documental duro, sin concesiones, pero de visionado muy recomendable, que muestra lo peligroso que puede ser el sol para las personas con albinismo en el continente africano.

A veces, las diferencias culturales entre africanos y europeos también juegan en contra de las personas con albinismo en África. Nadie o casi nadie se cubre la cabeza en África, dado que tienen la piel hiperpigmentada y la protección adecuada frente al sol. Sin embargo, los europeos sí que lo hacen, pues su piel es mucho más clara y se quemarían con facilidad. De ahí que sea doblemente difícil convencer a las personas africanas con albinismo para que se protejan y pongan una gorra. Ellos no

quieren, pues quieren ser como cualquier otra persona africana, que no tiene que resguardarse del sol, y no como los europeos, que sí deben hacerlo.

La misma condición genética de albinismo afecta de forma distinta a las personas en Europa o en África. En Europa, las principales complicaciones asociadas al albinismo son oftalmológicas, relacionadas con el déficit visual característico de las personas con albinismo. Por el contrario, en África, la principal complicación es la dermatológica. En la asociación ALBA se publicó en 2009 un libro que reflejaba esta dualidad entre dos continentes de personas con la misma condición genética: *Albinismo. Una condición genética, dos realidades: España y Senegal*[1].

CAPÍTULO 5

Albinismo e investigación científica

Hoy en día conocemos por lo menos 20 genes, de los aproximadamente 20.000 genes que tenemos en nuestro genoma, cuyas mutaciones dan lugar a otros tantos tipos de albinismo. Pero no siempre fue así. Hace unos treinta años eran menos de la mitad los genes de albinismo que se conocían. Un par o tres de albinismos oculocutáneos (OCA1, OCA2 y OCA3), un albinismo ocular (OA) y unos pocos sindrómicos (Hermansky-Pudlak y Chediak-Higashi).

En realidad, la confirmación experimental de que el tipo más frecuente de albinismo oculocutáneo, OCA1, estaba causado por mutaciones en el gen de la tirosinasa (*TYR*) no llegó hasta 1990, cuando se "complementó" la mutación albina característica de los ratones blancos (que portan una mutación en el gen de la tirosinasa) con una copia funcional del gen de la tirosinasa, recuperándose la pigmentación de esos ratones modificados genéticamente, transgénicos. Tal experimento lo realizó Friedrich Beermann en Heidelberg, en el laboratorio del profesor Günther Schütz, del Centro Alemán de Investigación sobre el Cáncer (DKFZ).

Al año siguiente, en 1991, aterricé en el laboratorio del profesor Schütz y empecé formalmente a investigar en albinismo, aunque por aquel entonces desconocía que la falta de pigmentación de los ratones tuviera trascendencia visual alguna, y las anomalías visuales asociadas al albinismo. Beermann había demostrado que era posible repigmentar los ratones albinos, pero lo que también había visto era una tremenda variabilidad en la pigmentación de los ratones transgénicos supuestamente corregidos. Tal variación se interpretó asumiendo que faltaban secuencias reguladoras, directoras de la expresión del gen, en las construcciones transgénicas que se usaron y, por ello, quienes empezamos a trabajar tras Beermann tuvimos como tarea mejorar la expresión génica, incrementar la pigmentación en esos ratones transgénicos hasta lograr los niveles normales, la denominada pigmentación *agouti* (un marrón metálico, con

brillos claros y negruzcos, producto de la acumulación de diferentes pigmentos a lo largo del pelo, más oscuros en la base y en la punta, debidos a la eumelanina, y más claros en la zona central, producto de la feomelanina).

Tras un par de años de trabajo en equipo logramos aumentar de forma significativa el tamaño de los transgenes (que hasta entonces tenían una longitud de unas 10 kilobases, kb), utilizando los cromosomas artificiales de levadura (YAC, por sus siglas en inglés, *yeast artificial chromosomes*), y así fue como en 1993, utilizando un transgén de gran tamaño, de 250 kb (250.000 pares de bases) con el gen completo de la tirosinasa de ratón, logramos obtener ratones transgénicos uniformes e indistinguibles de los ratones pigmentados normales, no albinos. Ese trabajo confirmó la existencia de elementos reguladores en el ADN circundante al gen de la tirosinasa que eran esenciales para su funcionamiento correcto. Tres años más tardes pudimos aislar y caracterizar uno de estos elementos, que estaba situada entre 12 y 15 kb más arriba del inicio del gen. Dada su importancia (en su presencia se mantenían los niveles correctos de expresión del gen; en su ausencia caía la expresión y pigmentación de forma ostensible) denominamos a ese elemento como región controladora del locus (LCR, del inglés, *locus control region*).

Años después, en 2003, ya en mi laboratorio del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) en Madrid, comprobamos que ese elemento regulador estaba conservado evolutivamente y podíamos localizarlo también en el gen humano de la tirosinasa. Demostrar que estos elementos LCR eran también relevantes en su ubicación genómica concreta nos llevó mucho más tiempo y no lo pudimos demostrar hasta el año 2015, tras aparecer una tecnología novedosa que nos permitió abordar el experimento que hasta aquel entonces no habíamos sabido ni podido resolver. La aparición de las técnicas de edición genética con las herramientas CRISPR-Cas9, derivadas de un sistema inmunitario de bacterias descubierto por un microbiólogo español, Francisco Juan Martínez Mojica, de la Universidad de Alicante, posibilitaron inactivar estos elementos LCR en el gen de la tirosinasa endógeno, en el cromosoma 7 del ratón, no en construcciones transgénicas, como había sido el caso hasta ese momento. La eliminación del elemento LCR mediante CRISPR generó ratones con niveles sensiblemente inferiores de pigmentación, constatándose el papel primordial de estos elementos reguladores. Desde entonces incorporamos las secuencias homólogas a esta LCR del genoma humano en los procedimientos de diagnóstico genético en el laboratorio.

Además de nuestra investigación sobre la estructura del gen de la tirosinasa de ratón, descubrí las alteraciones visuales características del albinismo en nuestros modelos de ratón. Y fue gracias a Glen Jeffery, un investigador del Instituto de Oftalmología de la University College London,

con quien empecé a colaborar en 1993, estando todavía en Heidelberg. Con él aprendí que las retinas de los ratones con albinismo (y las de las personas con albinismo) eran anómalas, que tenían menos bastones, sobre todo en la zona central, y que las comunicaciones neuronales de la retina con el cerebro, con los núcleos donde se procesaba la imagen visual, también estaban alteradas en el albinismo. En personas no albinas cada ojo se comunicaba con ambos lados del cerebro, lo cual era la base fisiológica de la visión estereoscópica o tridimensional, mientras que en las personas con albinismo la mayor parte de conexiones entre retinas y cerebro se realizan con el hemisferio contrario, sin posibilidad alguna de interconexión o de compartición de imágenes entre los dos cerebros, dando lugar a una visión tridimensional muy deficitaria o directamente ausente. Todas estas alteraciones en la retina podían investigarse en nuestros modelos de ratón, y así lo hicimos con Glen durante varios años.

Como se explica en el siguiente capítulo con más detalle, Glen y sus colaboradores se habían percatado de que en ratones albinos OCA1 no solo faltaba melanina en sus ojos, sino también L-DOPA, una molécula intermediaria de la oxidación del aminoácido L-tirosina hacia la melanina. Por eso propusimos producir L-DOPA en la retina de ratones albinos a partir de una proteína distinta pero parecida a la tirosinasa, la tirosina hidroxilasa, capaz de generar L-DOPA, pero incapaz de convertirla en pigmento. En 2006 publicamos los resultados que apuntaban a un papel fundamental, nunca antes suficientemente reconocido, para la L-DOPA (y no para la melanina) en el desarrollo correcto del sistema visual de mamíferos. Los ratones transgénicos que producían L-DOPA en sus retinas, a pesar de seguir siendo albinos, veían mejor que los ratones no transgénicos.

En 2010, y en colaboración con el laboratorio de Isabel Varela-Nieto, del Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”, de Madrid, utilizamos varios de nuestros modelos de albinismo en ratón para demostrar que, por lo menos en ratones, el albinismo estaba asociado a una sordera prematura, una presbiacusia anterior a la que acontecía en ratones pigmentados, y también a una peor recuperación tras el daño en el oído interno inducido por estímulos sonoros muy intensos y repetidos. Por el momento, estos trastornos de audición descubiertos en ratones no han sido comprobados fehacientemente en seres humanos, a pesar de que un grupo de investigadores italianos de Milán, expertos en albinismo, está recabando perfiles audiométricos de personas con albinismo a lo largo de los años para indagar si también se confirma esta pérdida de audición en personas.

Desde finales de 2007 nuestro laboratorio se incorporó al Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), del Instituto de Salud Carlos III, y en su seno establecimos una colaboración

científica con el grupo del profesor Ángel Carracedo, de la Universidad de Santiago de Compostela, y con la unidad de genética de la Fundación Jiménez Díaz, dirigida por la doctora Carmen Ayuso. En 2010 lanzamos una propuesta de investigación de las causas genéticas del albinismo en España, utilizando una combinación de métodos experimentales disponibles, de menor a mayor complejidad, a los que progresivamente acudir si los anteriores no habían dado resultados convincentes. A la iniciativa la denominamos "albinochip", con la que pretendíamos detectar las mutaciones más comunes en alguno de los 20 genes asociados al albinismo en seres humanos. Ya se han procesado más de 600 personas, incluyendo un buen número inicial de muestras que se usaron para validar el sistema, y también más de 100 con algún tipo de albinismo. Esta actividad investigadora en diagnóstico genético del albinismo ha sido apoyada no solo por el CIBERER, sino también por ALBA y por FEDER. Hemos generado muchos informes de análisis genéticos para las familias participantes, a las que hemos explicado los resultados en sesiones privadas e independientes de consejo genético.

Desde 2013, el laboratorio del CNB-CSIC y del CIBERER-ISCIII ha buscado mejorar. Desde la aparición de las herramientas CRISPR como nuevos componentes para abordar estrategias de edición genética, se han empezado a realizar experimentos con modelos animales que antes ni tan siquiera podíamos soñar. Durante más de 30 años los modelos animales en ratón se produjeron con técnicas clásicas, que eliminaban grandes segmentos de un gen para inactivarlo. Esas alteraciones no se encontraban en la población humana, por lo tanto eran poco representativas. Ahora, mediante CRISPR, podemos reproducir en el ratón las mismas mutaciones que diagnosticamos en una persona con albinismo. A ese ratón que incorpora la misma mutación de una persona lo llamamos su avatar, como la película de James Cameron en la que unos seres azules estaban, de alguna manera, conectados a una persona. Yo utilizo esa metáfora para nombrar a aquellos ratones que reproducen mutaciones que hemos detectado en personas con albinismo. Esos ratones avatar nos permiten validar, en ellos, nuevas propuestas terapéuticas, especialmente los parámetros de seguridad (no toxicidad) y eficacia, en etapas preclínicas, antes de considerar su traslado a ensayos clínicos con seres humanos. Ya hemos generado y estamos analizando decenas de ratones avatar, cada uno de ellos portador de una mutación específica distinta, detectada en alguno de los 20 genes asociados a albinismo.

Otro de los genes asociados a albinismo conocidos desde hace muchos años es el gen *GPR143*, cuyas mutaciones causan el albinismo ocular (OA1), descubierto por un equipo de investigadores italianos, liderados por Andrea Ballabio, en 1995. Este es el único tipo de albinismo ligado al sexo, es decir, que reside en el cromosoma X. Por ello los varones (XY), con solo

un cromosoma X, son quienes más presentan este tipo de albinismo, mientras que en las mujeres (XX) es más difícil, pero no imposible, detectar albinismo ocular. En el albinismo ocular no se observan pérdidas de pigmentación significativas ni en la piel ni en el pelo ni en los ojos. Sin embargo, presentan los mismos déficits visuales que el resto de personas con albinismo. Su apariencia "no albina" hace que habitualmente la mayor parte de personas con albinismo ocular pasen desapercibidas y no sean diagnosticadas, teniendo que convivir calladamente con su discapacidad visual toda su vida.

Las mutaciones en el gen *OCA2* (que daban lugar a un tipo de albinismo con su mismo nombre) y al que se le llamaba anteriormente como "P" (homólogo al gen "p" del ratón, de *pink-eyed dilution*) se descubrió en África durante la década de los noventa, confirmándose alrededor del año 2000. Los investigadores constataron que la mayor parte de personas con albinismo en África tenían la mutación en el gen *OCA2* y, además, se trataba de la misma mutación: una deleción de 2,7 kb del gen *OCA2* que lo inactivaba. Durante muchos años no se supo cuál era la función de la proteína OCA2, que estaba unida a la membrana del melanosoma, el orgánulo subcelular donde se produce la melanina. No fue hasta 2014 cuando se descubrió, gracias al trabajo de la investigadora Elena Oancea, en Estados Unidos, que en realidad OCA2 era una proteína que se encargaba de mantener el pH del interior del melanosoma. Cuando dejaba de funcionar, el interior del melanosoma se acidificaba demasiado y el resto de enzimas responsables de la producción de melanina, como TYR o TYRP1, dejaban de funcionar. Este hallazgo, sorprendente, y probablemente relacionado con otras proteínas análogas asociadas a membranas cuyas mutaciones también están asociadas a otros tipos de albinismo, abre la puerta a desarrollar nuevas terapias que reactiven o regulen el pH del melanosoma de forma independiente, pudiéndose en teoría revertir las consecuencias del albinismo, tanto en cuanto a los déficits de pigmentación como los problemas de visión.

Tras identificarse OCA2, se describieron los genes asociados a los tipos de albinismo OCA3 y OCA4. El primero de ellos, OCA3, está asociado a mutaciones en el gen *TYRP1*, que codifica una proteína, parecida a la tirosinasa, involucrada en etapas posteriores de la síntesis de melanina. Fue descubierto en 1997 por una investigadora sudafricana: Prashiela Manga. OCA3 también se identificó en personas con albinismo en África, siendo muy poco frecuente, dentro de la baja prevalencia del albinismo en general. En ratones, las mutaciones en el gen homólogo *Tyrp1* son las causantes de la mutación conocida anteriormente como *brown*, por el color marrón claro característico. De igual manera, en personas, la hipopigmentación en individuos OCA3 no es tan evidente como en personas OCA1 u OCA2.

El tipo de albinismo OCA4, asociado a mutaciones en el gen *SLC45A2*, que codifica una proteína de función todavía desconocida, pero probablemente relacionada con que realiza OCA2, fue descubierto en 2001 en una persona con albinismo de origen turco. La mutación afectaba a un gen homólogo del que causaba en ratones una hipopigmentación característica. Posteriormente se constató que se trataba de un tipo de albinismo poco frecuente, exceptuando algunas zonas del mundo, como Japón, donde es netamente el tipo de albinismo mayoritario.

Tuvieron que pasar más de diez años para que aumentara el número de genes del tipo OCA. Entre 2012 y 2013 se describieron tres tipos nuevos de albinismo, extraordinariamente poco frecuentes, denominados OCA5, OCA6 y OCA7, en familias originarias de Pakistán, China y las islas Feroe (Dinamarca). El gen asociado a OCA5 todavía se desconoce, solamente se conoce una región del cromosoma 4 que lo contiene. Por el contrario, las mutaciones asociadas a OCA6 y OCA7 afectan a los genes *SLC24A5* y *LRMDA*, de funciones todavía muy desconocidas. Todos estos nuevos tipos fueron revisados y su nomenclatura actualizada en 2014 en un trabajo colaborativo que lideramos desde nuestro laboratorio.

En relación a los tipos sindrómicos de albinismo, los que afectan diversas células del cuerpo, más allá de los melanocitos, se trata, en general, de condiciones genéticas muy poco frecuentes, aunque graves, y, en algunos casos, mortales. Se conocen dos síndromes: Hermansky-Pudlak (HPS) y Chediak-Higashi (CHS), nombrados a partir de los investigadores que primero detectaron y reportaron ambos tipos de albinismo. Hoy en día conocemos hasta diez tipos distintos de HPS (HPS1 a HPS10) y un solo tipo de CHS. El gen asociado al primer tipo de HPS (*HPS1*) fue identificado por el laboratorio de Richard Spritz entre 1995 y 1996, quienes también describirían otros subtipos HPS. Se trata de una patología rara en todo el mundo excepto en Puerto Rico, donde gracias a un efecto fundador es la condición genética más frecuente de la isla, afectando a 1 de cada 2.000 habitantes. Los genes asociados a los diferentes tipos de HPS codifican componentes de complejos proteicos encargados de que se desarrollen adecuadamente dentro de la célula los orgánulos relacionados con los lisosomas, entre los cuales se encuentran los melanosomas, donde se genera el pigmento. También hay otros orgánulos relacionados que resultan alterados en estos pacientes y que afectan, por ejemplo, al sistema inmunitario o hematopoyético. Los síntomas más evidentes son sangrados y hematomas espontáneos, debidos a problemas de coagulación, y el progresivo deterioro de los pulmones, que acaban derivando en fibrosis y cuya única solución médica posible hoy en día es el trasplante pulmonar. No todos los tipos HPS tienen el mismo pronóstico. Los subtipos HPS1 y HPS4 son los que tienen peor pronóstico y pueden necesitar el trasplante pulmonar en la etapa juvenil.

El otro tipo de albinismo sindrómico, CHS, mucho más grave, está asociado a mutaciones en el gen *LYST*, que codifica una proteína todavía de función desconocida, pero que, en ratones, cuando está inactivada, causa la mutación *beige*, de coloración característica. Se cree que también interviene en el desarrollo de los melanosomas y lisosomas. Las personas con CHS muestran una inmunodeficiencia severa que debe tratarse rápidamente con trasplantes compatibles de médula ósea para evitar la muerte prematura.

Muy probablemente no conocemos todavía todos los genes cuyas mutaciones causan algún tipo de albinismo. Alrededor de un 30% de las personas con albinismo diagnosticadas clínicamente no presentan mutaciones en ninguno de los 20 genes conocidos, en las regiones del genoma investigadas, fundamentalmente las zonas codificantes. En estos casos se supone que la alteración genética está presente en las zonas no codificantes del genoma o que afectaría a otros genes todavía por identificar. En el ratón conocemos muchos mutantes similares a los ya identificados como miembros de la familia de albinismos, para los cuales todavía no existe una correlación con ninguno de los albinismos conocidos.

La investigación sobre albinismo progresa en tres frentes bien definidos. En primer lugar, usando modelos celulares. Con las técnicas actuales es posible establecer cultivos de células pigmentarias, melanocitos, inmortalizados (de crecimiento indefinido) tanto de personas como de ratones, para investigar el funcionamiento de determinados genes y sus proteínas codificadas en la síntesis de melanina. En colaboración con el laboratorio de las doctoras Dorothy Bennett y Elena Sviderskaya, del St. George's Hospital de Londres, hemos podido establecer numerosos cultivos de melanocitos sobre los que estudiar aspectos particulares de la ruta de biosíntesis de pigmento.

El segundo frente progresa usando modelos animales, principalmente ratones. En estos, con las técnicas de modificación genética actuales, se puede reproducir virtualmente cualquier mutación detectada en los genes humanos y evaluar las consecuencias de la misma en el fenotipo, tanto a nivel de pigmentación como de alteraciones visuales. Es posible explorar el nivel y calidad de visión de un ratón mediante electrorretinografía y mediante tests visuales de comportamiento como el optocinético, que mide agudeza visual espacial y permite evaluar mejoras en la percepción visual de los ratones modificados genéticamente y/o sometidos a tratamientos específicos. Las retinas de todos estos ratones pueden también analizarse histológicamente para determinar posibles modificaciones en cuanto a la pigmentación del epitelio pigmentado de la retina o el número de fotorreceptores, que sabemos que está afectado, reducido, en el caso de ratones albinos.

Finalmente, en tercer lugar, es posible seguir investigando albinismo a

través del diagnóstico genético sistemático de personas con albinismo, seguido de un estudio pormenorizado de sus parámetros clínicos, intentando correlacionarlos con las mutaciones genéticas detectadas. La gran variabilidad individual que se observa en albinismo está, sin embargo, sometida a unos comportamientos genéricos que permiten distinguir presentaciones de la condición genética características de mutaciones en distintos genes y, también, el impacto diferencial de distintas mutaciones, entre las que afectan a un mismo gen.

Deberemos seguir investigando para primero lograr identificar todos los genes que pueden causar algún tipo de albinismo, caracterizado fundamentalmente por la discapacidad visual específica. Una vez los hayamos descubierto todos, deberemos seguir desarrollando nuevas estrategias terapéuticas, que consigan paliar o curar los síntomas e, idealmente, las causas del albinismo. En el próximo capítulo relataré el estado actual de las diversas terapias propuestas como tratamientos experimentales para alguno de los tipos de albinismo.

CAPÍTULO 6

Albinismo y terapias

En febrero de 2019 no existen todavía terapias disponibles para tratar ningún tipo de albinismo. Lo que sí se conocen son varias propuestas terapéuticas, desarrolladas a partir de diversos proyectos de investigación sobre albinismo, que podrían acabar viendo la luz en la clínica, siempre y cuando sean validados y superen las pruebas de seguridad y eficacia que todo tratamiento debe superar en modelos animales, antes de ser trasladados a personas con albinismo para poder tratarlas.

Como cualquier otra alteración congénita ocular, el albinismo recibió la atención de los especialistas en terapias génicas con vectores virales que proliferaron durante la década de los noventa y durante los primeros años del siglo XXI. El ojo es un órgano aislado, privilegiado. Es una evaginación del cerebro y tiene una cavidad cerrada con un filtro muy exclusivo, que es la barrera hematoencefálica que determina lo que puede y lo que no puede acceder a su interior. Por otro lado, es accesible y contiene dos cámaras: la anterior, con el humor acuoso, entre la córnea y la lente, y la posterior, con el humor vítreo, que separa el cristalino de la retina. Es relativamente sencillo inyectar substancias o soluciones intraocularmente en cualquiera de las dos cámaras, y también se pueden inyectar virus o substancias subretinalmente, es decir, por debajo de la retina.

Enrico Surace, especialista en terapia génica del centro TIGEM de Nápoles, fue el primero que exploró el uso de vectores virales para trasladar copias funcionales de los genes afectados directamente a la retina de animales modelo de albinismo. En 2005 usó un modelo de ratón de albinismo ocular (OA1) en el que se había inactivado experimentalmente el gen correspondiente a este tipo de albinismo, el *Gpr143*, para inyectarle subretinalmente partículas de virus adenoasociados (AAV), en animales de un mes de edad, portadores de copias funcionales de ese mismo gen *Gpr143*, que analizaría cuatro semanas más tarde. Para sorpresa de todos comprobó que la infección con estas partículas AAV portadoras de la copia

correcta del gen *Gpr143* eran capaces de restaurar las propiedades funcionales y estructurales de la retina, recuperándose mejores señales electrofisiológicas y la formación de melanosomas normales (la mutación del gen *Gpr143* provoca la aparición de melanosomas gigantes). Este experimento, extraordinariamente prometedor, desafortunadamente no ha continuado en ensayos clínicos para el posible tratamiento de personas OA1 con albinismo ocular. Queda todavía por comprobar el alcance real que podrían tener estos experimentos preclínicos en el hospital.

Unos años más tarde, el laboratorio de Enrico Surace repitió el experimento en otro modelo animal, otro ratón mutante en el gen *Tyr*, y por lo tanto modelo experimental de albinismo oculocutáneo de tipo 1 (OCA1). En este caso volvieron a usar partículas víricas AAV portadoras de copias correctas del gen *Tyr* y las inyectaron subretinalmente en los ratones albinos. Cuatro semanas más tarde constataron que las células del epitelio pigmentado de la retina habían empezado a repigmentar, como los melanocitos presentes en el coroides, en el iris o en el cuerpo ciliar. La remelanización de la retina permitió recuperar la función protectora del pigmento al prevenir el daño celular a fotorreceptores habitualmente producido por la luz en las retinas de los animales y personas con albinismo. Los mismos autores ya anticipaban entonces que, para ser efectivos terapéuticamente, estos AAV cargados con copias funcionales de *Tyr* deberían administrarse en fetos en gestación, intrauterinamente, antes de que se establecieran las conexiones entre la retina y los núcleos del cerebro, para intentar revertir y restaurar las conexiones anómalas que son características del albinismo. Nuevamente fue un experimento prometedor preclínico que finalmente no ha tenido consecución clínica.

Estos dos experimentos pioneros de Enrico Surace demuestran que también para albinismo pueden desarrollarse tratamientos avanzados de terapia génica, utilizando partículas víricas AAV cargadas con la copia correcta del gen mutado. Queda por ver si se podrían conseguir beneficios similares con vectores no virales, probablemente más seguros que los AAV. Y queda igualmente por verificar si estas administraciones únicas subretinales son suficientes para revertir un número significativo de células de la retina para que la restauración funcional pueda tener, además de un significado analítico (ya comprobado en los modelos animales de ratón testados), un significado terapéutico de verdad; en definitiva, saber si es posible restaurar funcionalmente la visión de forma significativa tras estos tratamientos con terapia génica *in vivo*.

Hoy en día, gracias a las herramientas CRISPR-Cas9 de edición genética y a la posibilidad de encapsular los ingredientes reactivos en partículas AAV podemos no solo plantearnos reintroducir copias funcionales de los genes de albinismo afectados, sino hasta llegar a corregirlos *in situ*, en la propia retina de los modelos animales de albinismo que se utilicen, con la

esperanza de llegar a trasladar estos resultados a pacientes. Las herramientas CRISPR-Cas9 pueden usarse para promover cortes específicos en el genoma cercanos a la mutación que se desea corregir, para que los sistemas de reparación endógenos celulares usen el ADN molde que se le proporciona a la célula para restituir la secuencia correcta del gen. Estos son los experimentos que estamos acometiendo actualmente en mi laboratorio del CNB-CSIC y del CIBERER-ISCIII. Durante 2016 y 2017 se han publicado varios experimentos que demuestran que es posible utilizar AAV para direccionar herramientas CRISPR-Cas9 a la retina de modelos animales, en ratón, de dos retinopatías degenerativas tales como retinosis pigmentaria y amaurosis congénita de Leber. Cuando se solucionen los problemas de toxicidad o de inmunidad adquirida frente a los reactivos CRISPR-Cas9, entonces se podrá explorar la validez clínica de estos prometedores resultados preclínicos. Adicionalmente será igualmente importante evaluar la validez de aproximaciones terapéuticas no basadas en virus AAV, sino en nanopartículas capaces de transportar los reactivos CRISPR a las células diana, como las células de la retina, en el caso del albinismo. La nanotecnología aparece como una solución futura, más versátil y segura que los vectores virales, que permitiría dar el salto desde los modelos animales a los ensayos clínicos en pacientes, en este caso de albinismo.

En 2006, nuestro laboratorio publicó un trabajo científico que demostraba, usando modelos animales (ratones transgénicos) que no era la melanina sino la L-DOPA, un substrato metabólico intermediario en la ruta de síntesis del pigmento, el que era necesario para restaurar la función visual y revertir todos y cada uno de las anomalías en la retina observadas en un modelo de ratón de albinismo OCA1A.

El papel relevante de la L-DOPA en el correcto desarrollo de la retina ya se había establecido anteriormente por nuestro colaborador Glen Jeffery en diversos artículos publicados algunos años antes y alrededor de nuestro trabajo. La L-DOPA parece regular la división y diferenciación de las células de la neuroretina durante el desarrollo embrionario a través de la regulación de la apertura o cierre de las conexiones GAP que se establecen entre las células del epitelio pigmentado y las de la neuroretina en desarrollo adyacentes.

Mediante la utilización de un truco genético y bioquímico decidimos emplear la tirosina hidroxilasa, enzima prima hermana de la tirosinasa, capaz de oxidar el aminoácido L-tirosina a L-DOPA, pero incapaz de oxidar la L-DOPA a DOPAquinona, como sí puede hacer la tirosinasa, y ponerla bajo el control del gen de la tirosinasa, para que se expresara en las células correctas de la retina, en el epitelio pigmentado de la retina. Usamos embriones de ratones albinos para abordar el experimento. Ninguno de ellos recuperó la pigmentación, como esperábamos, pero todos

aumentaron el nivel de L-DOPA en la retina, valorado directa e indirectamente. En particular, pudimos verificar la recuperación de los números de fotorreceptores de la retina central (análoga en roedores a la fóvea de primates), se restauraron las conexiones correctas entre la retina y el cerebro y, lo que es más importante, los ratones transgénicos, a pesar de seguir siendo externamente albinos, recuperaron la función visual, medida a través del test optocinético. Estos resultados demostraron, inequívocamente, que la molécula importante para el desarrollo normal de la visión no era la melanina, como anteriormente se había creído, sino la L-DOPA.

Dos años después, un grupo norteamericano liderado por Brian McKay propuso que la L-DOPA podría ser también la molécula que actuara de ligando para el receptor de membrana GPR143, cuyas mutaciones dan lugar al albinismo ocular (OA1). Este trabajo, muy controvertido, sin embargo volvía a apuntar a la L-DOPA como una molécula importante en el albinismo.

Y finalmente varios grupos en Estados Unidos, coordinados por Gail Summers y Murray Brilliant, acometieron el primer ensayo clínico con dos dosis diferentes de L-DOPA a un conjunto reducido de personas con albinismo. Los resultados de este primer ensayo clínico, que conocimos en 2014, son prometedores, pero no concluyentes. La dosis mayor utilizada fue la que produjo aumentos en la agudeza visual de las personas tratadas durante el periodo evaluado. Sin embargo, la alta variabilidad de los experimentos, probablemente causada por el hecho de que no se seleccionaron personas con albinismo del mismo tipo, sino que se mezclaron personas con distintos tipos de albinismo, hizo que los resultados no fueran estadísticamente significativos. Habría que repetir los ensayos clínicos con grupos más homogéneos de pacientes. En cualquier caso, es un primer paso hacia una futura terapia de las personas con albinismo con L-DOPA. No se detectaron efectos adversos a la administración de L-DOPA. Esta sustancia es conocida como medicamento, por lo que se conocen sus efectos secundarios y las formas de administración y de estabilización para que su efecto terapéutico sea óptimo.

Otra de las terapias propuestas recientemente para el albinismo deriva de una observación realizada por Brian Brooks, médico investigador del NIH en Bethesda, MD, en Estados Unidos. Brooks se dio cuenta de que podían aprovecharse los efectos secundarios producidos por la administración de la nitisinona, aprobada como medicamento por parte de la EMA y de la FDA para el tratamiento de otra enfermedad rara, la tirosinemia hereditaria de tipo 1 (HT1). En esta enfermedad falta la enzima FAH, uno de los últimos pasos existentes en la vía de degradación del aminoácido L-tirosina. La falta de esta enzima implica que se acumula

el producto anterior, que resulta ser neurotóxico y contraproducente para la vida y el normal desarrollo del paciente afectado. Una empresa danesa desarrolló esta molécula, con el nombre de nitisinona, capaz de bloquear pasos anteriores de la ruta de degradación de la L-tirosina. El efecto secundario que se produce al reducir la degradación de una molécula es, sin duda, su acumulación. Tras el tratamiento, los modelos animales y las personas tenían hasta tres veces más L-tirosina circulando en sangre.

En 2011, a Brian Brooks se le ocurrió aprovechar el efecto secundario no deseado tras el tratamiento con nitisinona con el objeto de bascular la ecuación bioquímica de Michaelis-Menten desde el substrato al producto. Es decir, en presencia de actividad enzimática residual de tirosinasa, si de repente se incrementa la L-tirosina circulante, esta podrá oxidarse a L-DOPA y luego a DOPAquinona, para la reactivación de la ruta de biosíntesis de la melanina. Esta idea sencilla y genial la validaron *in vivo* usando un modelo animal de albinismo OCA1B, en la que hay actividad residual de tirosinasa. En concreto, utilizaron el ratón con la mutación "Himalaya" análoga a la del gato siamés. Administraron nitisinona en días alternos a ratones "Himalaya", les afeitaron un flanco dorsal para promover el crecimiento de pelo y constataron que el nuevo pelo crecía pigmentado, en lugar del color tenue anterior. También comprobaron que se acumulaba pigmento en el coroides alrededor del globo ocular, pero no lograron demostrar si todo esto repercutía en una mejor función visual.

Estos resultados preclínicos y preliminares han llevado a Brian Brooks a realizar diversos tests de toxicidad y eficacia en un reducidísimo grupo de pacientes con albinismo. En algunos casos, se han producido mejoras e incrementos significativos en la pigmentación. Los resultados compartidos parecen indicar que esta droga no solamente parece ser una buena propuesta terapéutica, sino que podrían servir para tratar tipos de albinismo más allá de las personas identificadas como OCA1B, e incluir a las personas OCA4, o quizás otros tipos de albinismo todavía no investigados.

Finalmente, resultados muy recientes de los investigadores japoneses Kazuyoshi Fukai y Tamio Suzuki, apuntan a una terapia innovadora que podría aplicarse para personas OCA1, encaminada a evitar el bloqueo de la enzima tirosinasa dentro del melanocito, mediante el uso de unas moléculas denominadas chaperonas, cuya función sería la de recuperar, al menos parcialmente, la actividad de la proteína TYR.

Tarde o temprano, alguna de estas propuestas terapéuticas acabará evaluándose en ensayos clínicos, como esperamos. Si los superan con éxito, podrían convertirse en un verdadero tratamiento para paliar o mejorar la visión o la pigmentación de las personas con albinismo. Para poder estar seguros de que son medicamentos o terapias adecuadas, necesitamos acumular más datos que nos permitan aseverar la seguridad y la eficacia

del uso de la nitisinona o de las chaperonas como propuestas terapéuticas para mejorar la función visual de la retina. Los próximos años podrían confirmar la idea de Brooks, dándole una segunda vida a este medicamento desarrollado para el tratamiento de otra enfermedad rara pero que puede acabar siendo útil para tratar el albinismo. También podríamos ver la aplicación de las chaperonas, como propuesta innovadora que nos llega desde Japón, para tratar esta condición genética.

CAPÍTULO 7

Albinismo y discriminación

Probablemente, muchos de nosotros hemos visto o incluso quizás alguno tenga en casa un llavero o algún colgante con una pata de conejo. En nuestra cultura es un amuleto de la buena suerte, y se entiende que esa buena fortuna la transmite la pata del pobre conejo al poseedor de tan sorprendente objeto.

Imaginemos ahora que el colgante no es una pata de conejo, sino una mano de una persona, un dedo, un brazo, una nariz, una oreja… A todos nos parecería una salvajada, algo que nos devuelve a la oscura Edad Media, donde la brujería, las supersticiones y la magia eran prácticas comunes. No entenderíamos que un ser humano exhibiera una parte de otro ser humano como símbolo de buena suerte. Y, sin embargo, tal horrenda circunstancia sucede hoy en día con las personas con albinismo en algunos países de África.

Si en alguna zona del mundo las personas con albinismo, con falta de pigmentación, destacan especialmente del resto es precisamente en el continente africano. Una persona con albinismo es imposible que pase desapercibida en África, y por ser tan diferentes son la diana y el objeto de todas las supersticiones y creencias que relataré a continuación.

En un tiempo anterior, las personas con albinismo en África fueron rechazadas, evitadas y apartadas de la sociedad. Se consideraba que la familia era desafortunada, castigada por los dioses o marcada si tenía un hijo o hija con albinismo. Por eso, desgraciadamente, no era extraño que la familia de un bebé con albinismo acabara sacrificándolo a las pocas horas o días para evitar el estigma que representaba tener que convivir con personas con albinismo, que eran repudiadas por la sociedad. Pero, de alguna manera, y sin que estén claras las razones y el origen de esta leyenda mágica actual, se pasó del rechazo a la persecución, a la caza y captura de personas con albinismo para poder comerciar con sus cuerpos. La ignorancia, la hechicería, la brujería, la manipulación de creencias

populares y también los intereses económicos de mafias despiadadas se han combinado de forma totalmente irresponsable para dar a entender que el poseer partes del cuerpo de personas con albinismo era algo que iba a proporcionar buena fortuna, buena salud, riqueza y parabienes a la persona y su familia, poseedoras de tan macabros órganos y partes del cuerpo humano. De hecho, es tan difícil de creer que han tenido que circular fotografías y vídeos de niños y niñas con albinismo con miembros amputados, o asesinados y troceados, vendidas sus partes al mejor postor, para que empezáramos a creerlo en Occidente.

Las personas con albinismo son perseguidas, raptadas, mutiladas y asesinadas en diversos países africanos subsaharianos, principalmente Tanzania, Zambia y Malaui, pero también en Kenia, República Democrática del Congo, Burundi, Sudáfrica y Suazilandia. Debido a las cuantiosas recompensas que pagan los traficantes de órganos y partes del cuerpo de personas con albinismo resulta triste y todavía más incomprensible que frecuentemente sean los familiares de los niños afectados quienes estén involucrados en este macabro negocio, usando a sus hijos, sobrinos o nietos como fuente de ingresos adicionales para la familia. Esta aberración social ha sido tolerada o ignorada durante demasiados años por los países afectados, y no ha sido hasta la llegada de ONG como las británicas Standing Voice o Albinism in Africa o la canadiense Under the Same Sun, cuando se han empezado a establecer o aplicar leyes para luchar contra estos ataques, promoviéndose la protección y la defensa de las personas con albinismo. Aunque a veces de forma probablemente inadecuada, como las escuelas e internados para niños con albinismo promovidos en Tanzania, rodeadas de altos muros para evitar los ataques, que más bien parecen cárceles que no favorecen la integración de los niños con albinismo en la sociedad.

Actualmente la situación ha mejorado algo; sin embargo, siguen produciéndose ataques esporádicos y la población de personas con albinismo vive con miedo, esperando que en cualquier momento pueden ser secuestrados, mutilados, asesinados y descuartizados. Por ejemplo, se extiende la creencia de que tener sexo con una mujer con albinismo protege contra el SIDA, lo cual predispone al colectivo de mujeres con albinismo a ser violadas. También se cree que las personas con albinismo no mueren, sino que desaparecen como demonios. De hecho, muchos no los consideran personas, sino fantasmas. Los contrabandistas de órganos y partes de personas con albinismo no cejan en su empeño después del fallecimiento. Es frecuente el asalto y la profanación de tumbas de personas con albinismo para recuperar sus cuerpos, mutilarlos y comerciar con las partes. Por ello muchas de las personas con albinismo en África piden que al fallecer sus cuerpos sean incinerados o enterrados bajo una gruesa capa de cemento.

Según datos de la ONG Standing Voice, las diferentes formas de discriminación a las que están expuestas las personas con albinismo en África inciden directamente en sus expectativas de vida, en su posibilidad de sobrevivir, de poder estudiar o trabajar. Solo un 10% aproximadamente de las personas con albinismo en Tanzania llega a los 30 años; muchas de ellas fallecen antes por las complicaciones del cáncer de piel que desarrollan debido a la exposición al sol sin protección. De igual manera, alrededor de la mitad de los niños con albinismo en Tanzania consigue completar la escuela primaria y muchos menos la secundaria. Frecuentemente, sus problemas de visión no son atendidos ni comprendidos en la escuela, por lo que los niños acaban perdiendo el interés o siendo apartados del grupo. La falta de gafas o dispositivos ópticos que aumenten y acerquen la pizarra a sus ojos y les permitan seguir la clase con normalidad afecta directamente a su progreso escolar. Aun así, los pocos que consiguen completar los estudios difícilmente encuentran empleos, algo que solo ocurre en el 7% de los casos. Entre los que lo encuentran trabajo, a menudo son forzados a trabajar bajo el sol, por lo que las lesiones en la piel siguen apareciendo y ampliándose, repercutiendo en su aceptación social. Muchas personas creen que el albinismo se contagia y se apartan y rechazan a personas con quemaduras, lesiones cutáneas, úlceras y cáncer en la piel.

Los datos recientes arrojan que más de 200 personas con albinismo han sido asesinadas para comerciar con su cuerpo y que ha habido más de 500 ataques con resultado de mutilaciones graves. Tanzania es uno de los países con las peores estadísticas de muertos y mutilados (alrededor de 80 personas con albinismo desde 2006 en ambos casos). Según Standing Voice, estas cifras muy probablemente sean superiores, pues hay sospechas de muchos más asesinatos y ataques que no se han denunciado. De igual manera, la desaparición de niños con albinismo, particularmente recién nacidos, es algo habitual que también pasa desapercibido, al no haber estadísticas. Es imposible saber cuántos niños con albinismo han sido asesinados.

A causa de estos ataques y gracias a la labor de concienciación llevada a cabo por las ONG y las asociaciones de personas con albinismo de los diferentes países afectados se solicitó y consiguió la aprobación del Día Internacional de Sensibilización sobre el Albinismo por parte de la Organización de Naciones Unidas (ONU), que se estableció el 13 de junio adoptada por la resolución A/RES/69/1970 el 18 de diciembre de 2014. Las asociaciones europeas de ayuda a personas con albinismo, como la española ALBA, han lanzado campañas de sensibilización con motivo del día 13 de junio. Los últimos años se ha solicitado la participación de cualquier persona que quisiera adherirse simplemente mandando una fotografía a través de las redes sociales en la que apareciera señalándose

un ojo con un dedo bajo el *hashtag* #ILookForAlbinism (#YoMiroPorElAlbinismo). Estas campañas han resultado todo un éxito, principalmente la lanzada el año 2018, a nivel internacional, a propuesta de ALBA, que aunó todas las asociaciones y grupos de apoyo de personas con albinismo en todo el mundo.

Adicionalmente, en la ONU, el Consejo de Derechos Humanos aprobó una resolución en 2013 que urge a prevenir los ataques y la discriminación contra las personas con albinismo. Además, en respuesta al llamamiento de las múltiples ONG que luchan para que se considere a las personas con albinismo como un grupo humano con necesidades específicas y atención especial, el 26 de marzo de 2015 el Consejo creó el mandato de un experto independiente sobre los derechos humanos en personas con albinismo. En enero de 2016, la señora Ikponwosa Ero, experta independiente de las Naciones Unidas, presentó su primer informe al Consejo de Derechos Humanos de la ONU. Tras este primer informe se sucedieron otros, en julio de 2016 y en 2017, tanto a la Asamblea General como al Consejo de Derechos Humanos en 2017, en los que se ponía el foco en la brujería como la causa fundamental de los ataques en África contra personas con albinismo.

También desde la Unión Europea y desde Estados Unidos se han sucedido condenas firmes contra estas atrocidades que padecen las personas con albinismo en África. El 4 de septiembre de 2008 el Europarlamento condenó enérgicamente los ataques a personas con albinismo en Tanzania. Igualmente, el congreso norteamericano hizo lo propio el 22 de febrero de 2010.

Las personas con albinismo en África son actualmente uno de los colectivos más vulnerables y más amenazados que existen en el mundo, por lo que necesitan apoyo, solidaridad y protección, además de denuncias para avergonzar a los gobiernos que siguen tolerando o no persiguen las mafias criminales responsables de dichas atrocidades. De hecho, el albinismo es una de las situaciones que puede conducir a una persona con albinismo africana a solicitar y obtener el asilo político en un país europeo. En España, en 2009 se acogió a un chico africano con albinismo, Abdoulaye Coulibaly, que llegó a las islas Canarias en un cayuco escapando de la persecución a la que estaba siendo sometido en Benín, el país donde había nacido. Finalmente, España le concedió el asilo político.

Estos ataques también han transformado el colectivo de personas con albinismo en estos países. Una de las principales consecuencias del acoso al que se ven sometidas las personas con albinismo es que tienden a unirse y agruparse para protegerse, por lo que acaban formándose parejas de personas con albinismo, frecuentemente portadoras de la misma mutación o de mutaciones distintas, pero en el mismo gen, *OCA2*, por lo que todos los hijos e hijas de estas parejas serán, de nuevo, personas con albinismo.

El resultado es que lo que debería ser una frecuencia poblacional relativamente baja, cercana a la observada en Europa, de 1 de cada 17.000 personas, se convierte en 1 de cada 1.500 en determinadas áreas (aumentando en más de diez veces), como en Tanzania, el país del mundo donde existen, proporcionalmente, más personas con albinismo (y el país del mundo donde las personas con albinismo tienen mayor probabilidad de ser atacadas, mutiladas o asesinadas). De esta manera, el albinismo en estas áreas deja de ser una condición genética rara para transformarse de forma totalmente artificial en una alteración genética relativamente frecuente.

En Tanzania, una de las tristes realidades aparece en las escuelas especiales para niños con albinismo. En estos recintos, rodeados de altos muros para impedir el acceso a los secuestradores, los niños continúan su educación internados, alejados del resto de niños sin albinismo. Entendiendo el origen de estas escuelas, y a pesar de la buena voluntad de sus promotores, estos colegios-internados parecen en realidad presidios para los niños y representan lo opuesto a lo que cabría promover en África, pues habría que ayudar a la integración de los niños con albinismo en las escuelas públicas del país, atendiendo a sus limitaciones y a sus necesidades especiales, tanto de protección frente a la radiación solar como de visión muy reducida, asegurando a la vez una seguridad adecuada.

La discriminación que padecen las personas con albinismo en África no es exclusiva. También se observan manifestaciones similares en otros países europeos, aunque obviamente no con la misma intensidad ni consecuencias como en el continente africano. La estigmatización por ser diferente empieza en la escuela y por ello los profesores, educadores y padres y madres deben estar atentos a enseñar a sus alumnos e hijos en la diversidad, en la riqueza que representa ser diferentes, en la aceptación de las personas que son distintas a nosotros.

Han aparecido nuevos proyectos integrales de ayuda y apoyo a las personas con albinismo en África, como Beyond Suncare, lanzado por la farmacéutica Mafalda Soto y la dermatóloga Lorea Bagazgoitia. Estas cooperantes españolas, en colaboración con personas locales, han preparado un programa de prevención de las quemaduras solares en personas con albinismo, con cremas fotoprotectoras producidas en África, además de un programa de educación para que las personas con albinismo aprendan a convivir con esta condición genética. Las actividades de Beyond Suncare empezaron en Tanzania pero se han extendido a Malaui y sus promotoras tienen previsto ampliarlo a otros países de África central y del este.

También es importante mencionar y agradecer las actividades realizadas en África en favor de las personas con albinismo promovidas por

la dermatóloga Chus Torres y la cooperante Carmen Mormeneo, principalmente en Mozambique y en la República Democrática del Congo.

Para finalizar este capítulo de discriminación hay que hablar también de cómo la literatura y el cine o la televisión han tratado a las personas con albinismo, que en general ha sido mal o muy mal, desde la ignorancia, presuponiendo frecuentemente poderes sobrenaturales a las personas con albinismo y, habitualmente, asociándolas con el mal, con la maldad o con la muerte, directa o indirectamente. Todos recordamos a Silas, el despiadado monje con albinismo de la novela *El código Da Vinci*, de Dan Brown, que se dedicaba a perseguir, atacar y acabar con sus víctimas en plena noche, algo que nunca podría haber hecho debido a su albinismo y su falta de visión característica, especialmente nocturna. La ignorancia de los autores de las películas en las que intervienen personas con albinismo también se pone de manifiesto en *El pueblo de los malditos*, donde se relatan los ataques de niños con albinismo a los habitantes de un pueblo. En general, el albinismo ha sido asociado a la magia, al esoterismo, a la brujería, probablemente más por la ignorancia sobre la condición genética, sobre sus causas y especialmente por su aspecto tan singular, más que por una voluntad de estigmatizar a estas personas, aunque esto es lo que estas obras literarias o audiovisuales han acabado consiguiendo: desafortunadamente, contribuir a su estigmatización y no a su integración, aceptación y normalización social.

Michael McGowan, presidente de NOAH (la asociación norteamericana de ayuda a personas con albinismo) ha contabilizado numerosas películas de cine en la que se recurre al tópico o al estereotipo de la persona con albinismo para conformar un personaje malvado, además casi siempre de manera errónea, dando a entender, por ejemplo, que estas personas tienen una vista exquisita, cuando sabemos desgraciadamente que no es así. Aparecen personajes con albinismo malévolos en películas como *The Omega Man*, *Arma letal*, *The Firm*, en los gemelos asesinos de *Matrix Reloaded* o *Cold Mountain*, entre otras. En la película reciente *A ciegas*, sin embargo, sí se trata bien el tema.

CAPÍTULO 8

El día a día de una persona con albinismo

Una persona con albinismo es, esencialmente, una persona con una discapacidad visual, aunque parezca que ve mejor de lo que creemos. Son personas con un déficit visual importante y todo lo que podamos hacer para que su entorno sea más amigable y reconocible redundará en el desarrollo y bienestar adecuado de estos individuos.

Recordemos que existen varios tipos de albinismo y que en algunos casos la pérdida o ausencia de pigmentación es muy tenue o inexistente, con lo que todavía les resulta más difícil convencer a su entorno de que no son capaces de ver bien. Este es el caso, por ejemplo, de muchos chicos con albinismo ocular, el único tipo de albinismo ligado al cromosoma X, por lo que aparece más frecuentemente en chicos que en chicas.

Por las circunstancias anteriores y por su condición de persona con albinismo, a la actriz, directora y productora Patty Bonet decidió rodar un corto documental titulado *¿Lo ves?* para trasladar al espectador la experiencia de ver el mundo a través de sus ojos. Para ello, en octubre de 2015, Patty presenció una experiencia pionera en España, el Albino Day, realizada en colaboración con el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, gracias a la participación de los equipos de genética, dermatología y oftalmología. La idea la importamos de nuestros colegas de Milán y de nuestros compañeros de Burdeos, que la realizaban regularmente. Se trata de que personas con albinismo tengan varias citas un día determinado en un hospital para visitar todos los especialistas que necesiten, evitando el engorro de programar diferentes visitas en diferentes días.

Patty fue una de las personas seleccionadas para el primer Albino Day español, y gracias a ello completó su diagnóstico genético al confirmarse mutaciones en el gen *SLC45A2*, es decir, una persona con albinismo oculocutáneo de tipo 4 (OCA4). Posteriormente, la visita al oftalmólogo permitió saber la agudeza visual de Patty, muy limitada, e inferir su capacidad y nivel de contraste y su distancia focal, parámetros que se

trasladaron a una cámara de vídeo a modo de los ojos de Patty. Esta y su equipo rodaron diversas actividades cotidianas: pasear, ir de compras, al supermercado, tomar unas copas, subirse al transporte público, ver un espectáculo de fuegos artificiales, visitar un museo, etc. El resultado es el citado documental, fácilmente localizable en YouTube.

Patty Bonet, en colaboración con ALBA, filmó otro vídeo para desmitificar lo que pueden hacer o no las personas con albinismo. *Rompiendo mitos* explora los límites del día a día de unos cuantos jóvenes europeos con albinismo para lanzar un mensaje en positivo. Las personas con albinismo, con esfuerzo, pueden llegar a hacer todo lo que se propongan, con mayor o menor dificultad, rompiendo los mitos que se les supone en relación a lo que no "deberían poder hacer", pero que sin embargo sí son capaces de hacer. Este es otro video accesible por YouTube de visionado muy recomendable.

La relación de las personas con albinismo con el sol es complicada. Por un lado, deben protegerse siempre de la radiación solar, pero, por otro, necesitan también una cierta exposición, que es saludable y necesaria, por ejemplo, para sintetizar la cantidad diaria de vitamina D que necesitamos. En las personas con albinismo, la falta de pigmentación en la piel los expone a quemaduras muy dolorosas si toman el sol sin protección, que pasa por utilizar cremas protectoras adecuadas, ropa capaz de filtrar la radiación ultravioleta o intentar estar el mayor tiempo posible en zonas sombreadas sin exposición directa al sol.

La falta de protección conduce a dolorosas quemaduras, que pueden gestionarse adecuadamente con cremas fotoprotectoras. Y si la quemadura produce alguna lesión cutánea, una visita al dermatólogo pondrá fin al problema, con una eliminación sencilla, mediante cirugía ambulante o crioterapia, de la lesión en la piel. En países donde no existe cremas, ropa adecuada ni fácil acceso a dermatólogos, como sucede en África, estas quemaduras persistirán, evolucionarán a lesiones tumorales, carcinomas, que pueden llegar a metastatizar a otros lugares del cuerpo y acabar con la vida de la persona con albinismo. Es decir, tienen mayor probabilidad de padecer un cáncer de piel si no se protegen adecuadamente, aunque con las medidas adecuadas de protección, la probabilidad es la parecida a la de cualquier otra persona.

La limitación fundamental en las personas con albinismo es la visual. Si unimos una pobre agudeza visual, frecuentemente inferior al 10%, con una capacidad inferior de percibir contrastes, una percepción alterada de la tercera dimensión, de la profundidad, y una distancia focal máxima muy cercana, de alrededor de un metro desde los ojos de la persona con albinismo, entenderemos que su visión está muy afectada. Por eso las personas con albinismo habitualmente no saludarán a otras con quienes se cruzan, y menos a lo lejos.

En la escuela, los estudiantes con albinismo deberán estar cerca de la pizarra, apartados de la ventana o de cualquier fuente de luz excesiva que pudiera deslumbrarlos. En general, se recomienda el uso de atriles que acerquen las libretas o los libros a los ojos. En el libro *Albinismo. Un reto educativo*, publicado en 2014 por ALBA, se tratan en profundidad los aspectos educativos relevantes para las personas con albinismo.

El déficit visual de las personas con albinismo no es degenerativo: el resto de visión que adquirirán, tras completar el desarrollo (anómalo) de la misma, será variable y limitado, pero no empeorará. Mediante ejercicios de optometría y estimulación visual se puede enseñar al cerebro a sacar el máximo partido de la visión remanente de estas personas. En España, la ONCE acoge a los niños y niñas con albinismo para intentar, de manera personalizada, aprovechar al máximo los restos de visión que poseen. Cada persona con albinismo, en función de su mutación genética y del resto de variantes génicas que transporta, tendrá una visión limitada determinada, que puede oscilar entre menos del 10% hasta más del 60%, en contadas ocasiones. Los valores inferiores impiden, por ejemplo, conducir vehículos, pero con una agudeza superior podría llegar a conducir. Como en medicina en general, donde no hablamos de enfermedades sino de enfermos, es difícil referirse a la visión limitada que se da en el albinismo, en genérico, y resulta más adecuado referirse a la visión alterada que posee cada una de las personas con albinismo.

Las personas con albinismo pueden tener otras alteraciones visuales adicionales, como miopía, estrabismo, hipermetropía y astigmatismo, aunque las dos primeras suelen ser más frecuentes. El uso de gafas correctoras puede mejorar la visión en aquellos casos en los actúan como anteojos y acercan los objetos. Sin embargo, a veces las gafas no aportan una mejora sustancial y pueden no ser necesarias. Lo mismo ocurre con los cristales oscuros. En general las personas con albinismo tienen fotofobia, al tener habitualmente transiluminación del iris, y por ello se protegen con gafas oscuras que deben limitan los brillos y la intensidad de la luz directa, pero ser a la vez lo suficientemente claras para permitir la entrada de luz. Existen gafas oscuras de exterior y de interior, que igualmente protegen de flexos o focos de iluminación directa, muy molestos para estas personas.

En general, una persona con albinismo siempre preferirá entornos bien iluminados de forma indirecta (luces enfocando hacia el techo, por ejemplo) y bien contrastados, con colores básicos, no con colores tenues pastel, en los que la iluminación se disperse e inunde la habitación.

Cuando leen un libro o ven la televisión, las personas con albinismo necesitan acercarse a pocos centímetros. En el caso de los libros, si la letra tiene un tamaño superior al normal, podrán leer los textos más fácilmente. No obstante, la aparición de tabletas digitales ha incrementado su bienestar visual: pueden ampliar los textos, las imágenes o las películas

hasta el tamaño adecuado (que será distinto entre personas).

Los aspectos sociales son también importantes en las personas con albinismo. Frecuentemente, los niños con albinismo son objeto de burlas o se sienten discriminados por algunos compañeros, que no entienden lo que es ser una persona con albinismo ni sus limitaciones visuales. Esta situación aparentemente conflictiva puede reconducirse hacia una experiencia positiva, en una lección de integración y tolerancia a las personas distintas o con alguna discapacidad, a través de profesores motivados y formados en la cultura del respeto al diferente, de la integración de la discapacidad en el aula. Esa deficiencia visual suele ir de la mano de una curiosidad innata, característica de todos los niños con albinismo, que a veces puede confundirse con trastornos de déficit de atención e hiperactividad pero que, en general, no se trata de comportamientos patológicos, sino propios del albinismo, en los que la curiosidad y el afán por saber parecen estar intensificados. Aunque no hay estudios formales que lo demuestren, lo cierto es que no es raro que las personas con albinismo sean brillantes en los estudios y en su vida profesional, con una inteligencia que suele estar por encima de la media de la población. Podría ser que su alteración metabólica (por ejemplo, la alteración en los niveles de L-DOPA, que puede transformarse rápidamente en dopamina, un neurotransmisor) condicionara, positivamente, el desarrollo de estas capacidades intelectuales, aunque deberían realizarse estudios específicos para poder demostrarlo.

Para reforzar la autoestima y resolver las dudas que continuamente aparecen en la vida de una persona con albinismo, forzada constantemente a resolver problemas para los que no suele haber nadie que le oriente e indique una posible solución, es importante fomentar el espíritu colaborativo. En las reuniones anuales de la asociación ALBA comprobamos lo importante que es la convivencia entre personas con albinismo de distintas edades, especialmente cuando los mayores pueden explicar a los más pequeños sus problemas y cómo los resolvieron.

Junto con el asociacionismo, la cultura del deporte puede ser una gran aliada para los jóvenes con albinismo. Obviamente existen deportes para los que generalmente las personas con albinismo no tienen suficiente agudeza visual, como por ejemplo el tenis o el fútbol, a no ser que se jueguen con balones o pelotas que emitan sonidos para ubicarlas y seguirlas con precisión. No obstante, hay otros deportes ideales para las personas con albinismo, como el atletismo o el judo, de contacto, en los que se pueden desarrollar aptitudes de anticipación, de análisis del contrario, de competición ordenada y superación. Por eso existen numerosos ejemplos de personas con albinismo que son campeones paralímpicos de estas modalidades deportivas, particularmente atletismo y judo.

CAPÍTULO 9

El albinismo en otras especies animales

El albinismo está presente en todos los animales, pero las consecuencias no son las mismas en todos ellos. La ruta biosintética para la fabricación de melanina está conservada evolutivamente y por lo tanto son las mismas enzimas, con pequeñas variaciones, las que realizan los mismos pasos bioquímicos en todas las especies animales. Por ello, mutaciones en los genes que codifican todas estas proteínas producen animales mutantes, con albinismo, en la mayoría de especies conocidas.

Las alteraciones visuales del albinismo parecen estar limitadas a los mamíferos. Precisamente por sus limitaciones visuales resultan vulnerables en la naturaleza y habitualmente perecen rápidamente porque son incapaces de alimentarse, de cazar o de ocultarse de sus depredadores por la pérdida de pigmentación. Resulta por lo tanto raro encontrar mamíferos albinos viviendo en la naturaleza, y la mayoría de individuos tan pronto aparecen en la naturaleza son capturados para mostrarse en zoológicos como rarezas animales. Además, por el interés que suscitan frecuentemente se producen cruces entre individuos albinos para perpetuarlo en las crías y tener animales albinos para otros zoológicos. Este por ejemplo es el caso de los tigres asiáticos albinos, de los que ya no se tiene constancia de su existencia en la naturaleza, y que sin embargo sí están muchos zoológicos, todos ellos relacionados genéticamente. Recientemente se verificó que el tigre asiático albino tiene mutaciones en el gen *SLC45A2*, por lo que se trataría de un caso de albinismo OCA4.

La excepción de un mamífero albino que parece vivir sin problemas en la naturaleza son las ardillas albinas, cuyas retinas tienen una presencia de conos mucho mayor que la de otros roedores, análoga a las retinas de las aves, y logran por ello tener una precisión y agudeza visual muy elevada, sin la presencia evidente de las anomalías visuales características del resto de mamíferos albinos. Hay que recordar que en roedores albinos los fotorreceptores afectados son principalmente los bastones, no los conos.

Otros mamíferos con sistemas visuales particulares tienen también sus estructuras retinales afectadas. Por ejemplo, los lagomorfos (conejos y liebres) en lugar de fóvea tienen una línea visual que es paralela al horizonte. Viene a ser una fóvea extendida que les permite tener todo el campo visual a su alrededor con un máximo de resolución para poder anticiparse al peligro y observar por dónde puede acercarse el depredador. Los conejos albinos presentan una reducción de células ganglionares en sus retinas si se comparan con las de conejos pigmentados.

En otros vertebrados, como las aves, reptiles, anfibios y peces albinos, con especies o individuos con falta de pigmentación en todos los grupos no se observan pérdidas de visión detectables, probablemente porque el desarrollo del sistema visual en todos estos animales sigue una ruta distinta a la que tenemos los mamíferos. En estos casos la falta de pigmentación puede representar una estrategia de adaptación evolutiva. Existen peces o anfibios albinos que viven en condiciones de total oscuridad, en cuevas en las que nunca llega la luz y han optado por suprimir la síntesis de pigmento. También existen aves que usan la pérdida de pigmentación como ornamento dentro de una estrategia reproductiva para atraer a su pareja y tener mayor éxito en la transmisión de los genes. También como adaptación al entorno, como sucede en el caso de determinadas aves rapaces, águilas y búhos, que viven en zonas de nieve y optan por camuflarse mediante la pérdida de pigmentación.

A causa de la intervención humana, en algunas especies el albinismo también ha sido perpetuado en animales, especialmente en mascotas. Se tiene constancia de ratones y ratas albinas desde hace siglos en en China, de donde parecen ser originarias las cepas albinas de los ratones y ratas actuales y donde los criadores de estos roedores encontraron la manera (suponemos tras varias pruebas y cruces, mucho antes de que Gregor Mendel descubriera las leyes de la genética) de perpetuar el aspecto albino de los animales.

También existen razas de perros y gatos albinos. Uno de los gatos más apreciados, el siamés, con la punta de la cola, de las orejas, de las garras y del hocico pigmentados y con el resto del cuerpo con un color muy tenue en realidad no es sino una mutación (denominada “Himalaya”) en el gen de la tirosinasa *TYR* que produce una proteína termolábil, es decir, que no funciona a temperatura fisiológica, la que tiene el cuerpo del gato, y solamente logra funcionar cuando la temperatura del cuerpo desciende unos pocos grados en las puntas de las extremidades y de la cola. Por lo tanto, los gatos siameses serían un ejemplo de animales OCA1B. Existen otras razas de gatos blancos y con ojos azules o claros que no necesariamente presentan albinismo como tal (definido como condición genética con unas alteraciones visuales características), sino alteraciones en genes que codifican para proteínas que regulan la ruta de diferenciación

de las células pigmentarias y que por lo tanto son inexistentes en estos gatos, por las cuales estos animales acostumbran no solo a tener alteraciones pigmentarias y visuales, sino también auditivas (dado que en el oído interno existen melanocitos en la cóclea). Hay que recordar que ni todos los animales blancos presentan albinismo ni todos los animales con albinismo son blancos. Existen muchos otros genes (conocemos unos 650 hoy en día) que determinan la fabricación de pigmento. Solo 20 de ellos, por el momento, parecen causar algún tipo de albinismo, mientras que el resto de mutaciones en los otros genes causarán habitualmente problemas o pérdida de pigmentación sin que necesariamente se trate de albinismo.

Prácticamente todas las razas de perros conocidos pueden tener su equivalente albina, dado que las mutaciones que acumulan son independientes. En el caso de los perros, el albinismo parece ser una característica apreciada por algunos propietarios, quienes, sin embargo, deberían saber igualmente los cuidados especiales que necesitan estos animales, cuya visión es muy deficiente, y que deben igualmente protegerlos del sol, como las personas con albinismo.

Copito de Nieve

Dentro de los mamíferos, son los primates, entre los cuales se encuentra la especie humana, los animales más afectados por el albinismo y es donde aparece, de forma más evidente, la falta de fóvea en la retina. Probablemente el primate albino más famoso fue Copito de Nieve, el único gorila albino conocido, que vivió durante muchos años en el zoológico de Barcelona.

Copito de Nieve fue capturado en Guinea Ecuatorial el 1 de octubre de 1966 por unos agricultores que mataron una gorila que asaltaba sus cultivos de plátanos. Al ir a retirar el cadáver encontraron a su cría, un gorila macho albino, agarrada todavía con fuerza al cuerpo de su madre y decidieron llevársela a casa. La llamaron Nfumu Ngui (gorila blanco en la lengua fang que usaban aquellos agricultores guineanos). A los pocos días se la ofrecieron a un conservador español del centro de animales de Ikunde, Jordi Sabater Pi, que la mantuvo en observación durante un mes, tras el cual decidió enviarla al zoológico de Barcelona. Copito de Nieve (que todavía no se llamaba así) llegó el 1 de noviembre de 1966 y fue finalmente presentado a la ciudad al mes siguiente. La fama mundial de Copito no tardaría en llegar. En marzo de 1967 los primatólogos estadounidenses Riopell y Zahl, a quienes Sabater había comunicado el hallazgo del gorila albino, publicaron un artículo en la revista *National Geographic* sobre Copito refiriéndose al gorila como Snowflake (copito de nieve), y desde entonces este pasó a ser su nombre definitivo. Copito de Nieve pasó sus primeros 11 meses en Barcelona alojado en casa del

veterinario del zoo de Barcelona y estuvo al cuidado de su mujer, que tenía experiencia en el trato con crías de primates. Dicen las crónicas que durante ese tiempo el gorila viajó con la familia de vacaciones a Mallorca, como una mascota más. A finales de 1967 fue trasladado al zoo de Barcelona, donde vivió 36 años, hasta 2003, cuando tuvo que ser sacrificado por los veterinarios para evitarle los dolores y problemas derivados de las metástasis de su carcinoma de piel que había acabado desarrollando tras tantos años de exposición al sol sin protección, exactamente de la misma manera que ocurre con las personas con albinismo en África.

Soy casi coetáneo con Copito. Yo nací en Barcelona a finales de 1963 y podemos suponer que Copito nació a principios de 1966, y fue finalmente expuesto a los visitantes en el zoo de Barcelona a finales de 1967. Durante toda mi infancia y juventud, y durante mi posterior carrera universitaria, recuerdo haber visitado el zoo de Barcelona en numerosas ocasiones. Cuando lo hacía, me acercaba al área de los gorilas para visitar a Copito, que naturalmente iba creciendo hasta convertirse en un enorme gorila albino. Recuerdo que se volvió huraño y descarado al final de su vida, probablemente harto de ver todas aquellas caras que constantemente le miraban y fotografiaban desde el otro lado del cristal. Frecuentemente permanecía de espaldas a la gente, buen conocedor de que eso debía de ser lo que más les molestaba a sus visitantes (que eran quienes le molestaban a él). Es probable que el desarrollo del cáncer de piel que padecía desde hacía años acabara afectando a su carácter. Recuerdo una de las últimas veces que lo vi. Debió de ser en 1995, con mis hijos de corta edad, poco antes de que nos trasladáramos a vivir a Madrid. Naturalmente nos recibió de espaldas, pero nos mantuvimos a la espera, en silencio y sin movernos, esperando ese instante fugaz en el que podía girarse y podríamos verle cara a cara. Y finalmente sucedió. Se giró y nuestras miradas se cruzaron. En ese instante, en el que dos primates estábamos cara a cara, tuve esa extraña sensación de no saber quién estaba mirando a quién. ¿Quién estaba encerrado tras un cristal y quién estaba libre al otro lado del cristal? Somos extraordinariamente parecidos con los otros primates y mirándolos fijamente uno se da cuenta de la inteligencia que tienen estos animales, tan cercanos a nosotros. Fue increíble y todavía me emociona recordarlo. Cuando nos marchamos no sabía que esa sería la última vez que lo vería con vida.

En 1995 yo estaba completando mi estancia postdoctoral en Alemania, en el Centro del Cáncer Alemán en Heidelberg (DKFZ), aunque mi familia ya se había trasladado a Barcelona y acudía a visitarles cuando podía. Fue en una de esas visitas que fuimos a ver a Copito. Yo les seguiría a mediados de ese año y permanecimos hasta finales de 1996 en Barcelona, año durante el cual obtuve mi plaza de científico titular del CSIC en el

Centro Nacional de Biotecnología, en Madrid, donde a principios de 1997 empecé a organizar mi laboratorio y pude continuar mis investigaciones sobre albinismo, que había tenido que posponer desde el verano de 1995, durante mi segunda estancia postdoctoral en Barcelona.

Copito tuvo 21 hijos con tres hembras de gorila diferentes, y varios nietos también. Ninguno de ellos presentó albinismo, aunque todos sus hijos heredaron una de las dos mutaciones causantes del albinismo de Copito. Durante muchos años se especuló sobre el tipo de albinismo de Copito; sus ojos eran azules, lo cual indicaba que había un resto de pigmentación en ellos. Hay que recordar que no existe el color azul. Es una ilusión óptica producida por pequeñas cantidades de pigmento, de melanina, en el iris que acaban produciendo una interferencia en la luz que reciben y procesan, dando lugar a esa sensación de ojos azules. Para mí eso indicaba que podía sintetizar algo de pigmento, de melanina. Durante años se sospechó que Copito debía de tener alguna mutación en el gen *TYR* que inactivara parcialmente, pero no totalmente, su actividad enzimática y permitiera la síntesis de pequeñas cantidades de melanina, como el color azul de sus ojos delataba.

Mi colega de la Universitat Pompeu Fabra, Jaume Bertranpetit, publicó en el año 2000 un artículo científico en el que describía la secuencia del gen *TYR* de Copito sin encontrar ninguna mutación en la zona codificante del gen que permitiera explicar su albinismo. Por aquel entonces, como comento en el capítulo 5, mi laboratorio estaba investigando la relevancia de unas determinadas regiones reguladoras de la expresión génica del gen de la tirosinasa de ratón (*Tyr*) y teníamos evidencias de que estas secuencias de ADN estaban conservadas en humanos, por lo que inferíamos que debían de estar conservadas en otros primates también. Nuestra hipótesis experimental es que Copito debía de ser un caso de OCA1B, producto de una mutación no en la zona codificante sino en la zona reguladora, no codificante, del gen de la tirosinasa, pero para ello necesitábamos material biológico de Copito, que se nos antojaba difícil de conseguir.

A finales de noviembre de 2003, regresaba de una reunión científica internacional en avión y abrí el periódico donde leí la noticia de la muerte de Copito, que había fallecido el 24 de noviembre, tras la intervención de los veterinarios del zoo de Barcelona, para poner fin a su sufrimiento. La noticia decía que el cuerpo de Copito y sus órganos se conservarían en la Universitat Autónoma de Barcelona, en el Banco de Tejidos. Evidentemente me faltó tiempo para contactarlos y solicitar, formalmente, poder tener acceso a Copito. Logramos obtener ADN de Jaume Bertranpetit y bloques de parafina con los ojos de Copito fijados y conservados, listos para ser analizados por procedimientos histológicos. El análisis del coroides y la retina de Copito nos permitió confirmar que, efectivamente,

había pigmento en sus ojos. El análisis de su ADN, junto con el de uno de sus hijos, Urko, un gorila pigmentado que había fallecido anteriormente, no sirvió de mucho pues constatamos la elevadísima heterogeneidad y heterocigosidad que existe en los gorilas, que almacenan muchos alelos genéticos diferentes en poquísimos individuos. Esto hacía prácticamente imposible poder llegar a deducir si alguna de las diferencias que veíamos entre Copito y su hijo Urko eran la causante del albinismo de Copito. Tras intentarlo varias veces finalmente desistimos, presentamos los resultados que habíamos obtenido hasta entonces en un congreso de la Sociedad Europea de Investigación en Células Pigmentarias (ESPCR) en París, en 2004, y abandonamos el proyecto. El póster que presentamos en dicho congreso todavía cuelga de una de las paredes de nuestro departamento de Biología Molecular y Celular en el CNB.

No sería hasta 2013, diez años después de su muerte, cuando descubriríamos la causa del albinismo de Copito. El grupo de Tomás Marqués-Bonet, en colaboración con Jaume Bertranpetit, optó por una estrategia de secuenciación masiva, hasta lograr completar la totalidad del genoma de Copito, junto a la de otros gorilas pigmentados no relacionados, para lograr identificar la causa molecular de su albinismo. Para sorpresa de muchos, en particular la nuestra (pues siempre habíamos sospechado que se trataría de un caso de albinismo OCA1B), resultó que la mutación causante del albinismo de Copito de Nieve, el único gorila albino conocido, estaba en el gen *SLC45A2*. Se trataba pues de un caso de albinismo OCA4, exactamente igual que el del tigre asiático albino. Ahora que sabemos que fue un animal OCA4 podemos decir que podríamos haberlo sospechado (pero no lo hicimos), después de conocer a varias personas OCA4 que, como Copito, combinan el albinismo evidente en la blancura de su piel y pelo, con bellos ojos azules. Finalmente, todo encajaba.

Nunca hubiéramos encontrado mutaciones causantes de su albinismo buscando en el gen *TYR*, pues estas estaban en el gen *SLC45A2*, pero esto nosotros no lo sabíamos. Nadie lo sabía. Solo un abordaje exhaustivo, obteniendo la secuencia de ADN de todos los genes del gorila, permitió descifrar y diagnosticar genéticamente *post mortem* el animal albino no humano probablemente más famoso de toda la historia. Por eso no pude evitar comentar toda esta historia, creo que interesante, en un artículo que publiqué a finales de 2013. Y por eso la he recordado ahora, y la he usado para cerrar este capítulo y el libro, que espero que haya servido para conocer algo más sobre la condición genética del albinismo.

Bibliografía

BAGAZGOITIA, L. (2018): *Lo que dice la ciencia del cuidado de la piel*, Plataforma Editorial, Madrid.

BEERMANN, F. *et al.* (1990): "Rescue of the albino phenotype by introduction of a functional tyrosinase gene into mice", *The EMBO Journal*, 9(9), septiembre, pp. 2819-2826.

BELLONO N. W. *et al.* (2014): "An intracellular anion channel critical for pigmentation", *eLife Sciences Publications*, Cambridge, doi: 10.7554/eLife.04543.

BONET, P. e YTURRALDE, A. (2014): *Albinismo. Un reto educativo*, Asociación de ayuda a personas con albinismo (ALBA), Valencia.

ESTEVE, J. V. y JEFFERY, G. (1998): "Reduced retinal deficits in an albino mammal with a cone rich retina: a study of the ganglion cell layer at the area centralis of pigmented and albino grey squirrels", *Vision Research*, 38(6), marzo, pp. 937-940.

GARGIULO, A. *et al.* (2009): "AAV-mediated tyrosinase gene transfer restores melanogenesis and retinal function in a model of oculo-cutaneous albinism type I (OCA1)", *Molecular Therapy*, 17(8), agosto, pp. 1347-1354, doi: 10.1038/mt.2009.112.

HUNG, S. S. *et al.* (2016): "AAV-Mediated CRISPR/Cas Gene Editing of Retinal Cells in Vivo", *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1, 57(7), junio, pp. 3470-3476, doi: 10.1167/iovs.16-19316.

ILIA, M. y JEFFERY, G. (1999): "Retinal mitosis is regulated by dopa, a melanin precursor that may influence the time at which cells exit the cell cycle: analysis of patterns of cell production in pigmented and albino retinae", *The Journal of Comparative Neurology*, 15, 405(3), marzo, pp. 394-405.

JEFFERY, G.; BREM, G. y MONTOLIU, L. (1997): "Correction of retinal abnormalities found in albinism by introduction of a functional tyrosinase gene in transgenic mice and rabbits", *Brain Research. Developmental Brain Research*, 17, 99(1), marzo, pp. 95-102.

JEFFERY, G.; SCHÜTZ, G. y MONTOLIU, L. (1994): "Correction of abnormal retinal pathways found with albinism by introduction of a functional tyrosinase gene in transgenic mice", *Developmental Biology*, 166(2), diciembre, pp. 460-464. Doi: 10.1006/dbio.1994.1329.

LAVADO, A. *et al.* (2006): "Ectopic expression of tyrosine hydroxylase in the pigmented epithelium rescues the retinal abnormalities and visual function common in albinos in the absence of melanin", *Journal of Neurochemistry*, 96(4), febrero, pp. 1201-1211.

LAVADO, A. y MONTOLIU, L. (2006): "New animal models to study the role of tyrosinase in normal retinal development", *Frontiers in Bioscience*, 1(11), enero, pp. 743-752.

LÓPEZ, V. M. *et al.* (2008): "L-DOPA is an endogenous ligand for OA1", *PLoS Biology*, 30, 6(9), septiembre, pp. 1861-1869, doi: 10.1371/journal.pbio.0060236.

MARTÍNEZ-ARIAS, R. *et al.* (2000): "The tyrosinase gene in gorillas and the albinism of 'Snowflake'", *Pigment Cell Research*, 13(6), diciembre, pp. 467-470.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M. y MONTOLIU, L. (2013): "Albinism in Europe", *The Journal of Dermatology*, 40(5), mayo, pp. 319-324.

MOJICA, F. J. M. y MONTOLIU, L. (2016): "On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals", *Trends in Microbiology*, 24(10), octubre, pp. 811-820, doi: 10.1016/j.tim.2016.06.005.

MONGERA, A. y DOOLEY, C. M. (2013): "Of white tigers and solute carriers", *Pigment Cell & Melanoma Research*, 26(6), noviembre, pp. 787-789, doi: 10.1111/pcmr.12163.

MONTOLIU, L. (2013): "Snowflake, albinism and conservation", *Pigment Cell & Melanoma Research*, 26(6), noviembre, pp. 786-787.

— (2017): "Las herramientas de edición genética CRISPR y los ratones avatar", *Cuaderno de la Cátedra de*

Cultura Científica, 29 de septiembre, Universidad del País Vasco (UPV-EHU).
— (2019): *Editando genes: recorta, pega y colorea. Las maravillosas herramientas CRISPR*, Colección El Café Cajal, Next Door Publishers, Pamplona.
MONTOLIU, L. *et al.* (2014): "Increasing the complexity: new genes and new types of albinism", *Pigment Cell & Melanoma Research*, 27(1), enero, pp. 11-18.
MONTOLIU, L. y KELSH, R. N. (2014): "Do you have to be albino to be albino?", *Pigment Cell & Melanoma Research*, 27(3), mayo, pp. 325-326.
MONTOLIU, L. y MARKS, M. S. (2017): "A new type of syndromic albinism associated with mutations in AP3D1", *Pigment Cell & Melanoma Research*, 30(1), enero, pp. 5-7.
MONTOLIU, L.; UMLAND, T. y SCHÜTZ, G. (1996): "A locus control region at -12 kb of the tyrosinase gene", *The EMBO Journal*, 15(22), noviembre, pp. 6026-6034.
MONTOLIU, L. e YTURRALDE, A. (2018): *¿Qué es el albinismo?*, Asociación de ayuda a personas con albinismo (ALBA), Valencia.
MURILLO-CUESTA, S. *et al.* (2010): "Melanin precursors prevent premature age-related and noise-induced hearing loss in albino mice", *Pigment Cell & Melanoma Research*, 23(1), febrero, pp. 72-83.
ONOJAFE, I. F. *et al.* (2011): "Nitisinone improves eye and skin pigmentation defects in a mouse model of oculocutaneous albinism", *The Journal of Clinic Investigation*, 121(10), octubre, pp. 3914-3923, doi: 10.1172/JCI59372.
PRADO-MARTÍNEZ, J. *et al.* (2013): "The genome sequencing of an albino Western lowland gorilla reveals inbreeding in the wild", *BMC Genomics*, 31, 14:363, mayo, doi: 10.1186/1471-2164-14-363.
REGALES, L. *et al.* (2003): "Identification and functional validation of a 5' upstream regulatory sequence in the human tyrosinase gene homologous to the locus control region of the mouse tyrosinase gene", *Pigment Cell Research,* 16(6), diciembre, pp. 685-692.
RUAN, G. X. *et al.* (2017): "CRISPR/Cas9-Mediated Genome Editing as a Therapeutic Approach for Leber Congenital Amaurosis 10", *Molecular Therapy*, 1, 25(2), febrero, pp. 331-341.
SAPIÑA, L. *et al.* (2009): *Albinismo. Una condición genética, dos realidades: España y Senegal*, Asociación de ayuda a personas con albinismo (ALBA), Valencia.
SCHEDL, A. *et al.* (1993): "A yeast artificial chromosome covering the tyrosinase gene confers copy number-dependent expression in transgenic mice", *Nature*, 18, 362(6417), marzo, pp. 258-261.
SERUGGIA, D. *et al.* (2015): "Functional validation of mouse tyrosinase non-coding regulatory DNA elements by CRISPR-Cas9-mediated mutagenesis", *Nucleic Acids Research*, 26, 43(10), mayo, pp. 4855-4867.
SUMMERS, C. G. *et al.* (2014): "Does levodopa improve vision in albinism? Results of a randomized, controlled clinical trial", *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 42(8), noviembre, pp. 713-721, doi: 10.1111/ceo.12325.
SURACE, E. M. *et al.* (2005): "Amelioration of both functional and morphological abnormalities in the retina of a mouse model of ocular albinism following AAV-mediated gene transfer", *Molecular Therapy*, 12(4), octubre, pp. 652-658.
TERAMAE, A. *et al.* (2019): "The Molecular Basis of Chemical Chaperone Therapy for Oculocutaneous Albinism Type 1A", *Journal of Investigative Dermatology*, 139(5), mayo, pp. 1143-1149.
TIBBER, M. S.; BECKER, D. y JEFFERY, G. (2007): "Levels of transient gap junctions between the retinal pigment epithelium and the neuroblastic retina are influenced by catecholamines and correlate with patterns of cell production", *The Journal of Comparative Neurology*, 1, 503(1), julio, pp. 128-134.
TIBBER, M. S.; WHITMORE, A. V. y JEFFERY, G. (2006): "Cell division and cleavage orientation in the developing retina are regulated by L-DOPA", *The Journal of Comparative Neurology*, 20, 496(3), mayo, pp. 369-381.
YU, W. *et al.* (2017): "Nrl knockdown by AAV-delivered CRISPR/Cas9 prevents retinal degeneration in mice", *Nature Communications*, 8, 14716, marzo.

Notas

1. Las personas interesadas en obtener un ejemplar de este libro pueden ponerse en contacto con ALBA (http://www.albinismo.es) o con el autor.

Índice de contenido

El albinismo
- Créditos
- CAPÍTULO 1. Las enfermedades raras y el albinismo
- CAPÍTULO 2. Albinismo y genética. Tipos de albinismo
  - OCA1
  - OCA2
  - OCA3
  - OCA4
  - OCA5
  - OCA6
  - OCA7
  - CHS
  - HPS
  - FHONDA
- CAPÍTULO 3. Albinismo y discapacidad visual
- CAPÍTULO 4. Albinismo y protección frente al sol
- CAPÍTULO 5. Albinismo e investigación científica
- CAPÍTULO 6. Albinismo y terapias
- CAPÍTULO 7. Albinismo y discriminación
- CAPÍTULO 8. El día a día de una persona con albinismo
- CAPÍTULO 9. El albinismo en otras especies animales
  - Copito de Nieve
- Bibliografía
- Notas